

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Факультет біотехнології і біотехніки**

**Кафедра біоінформатики**

«На правах рукопису»  
УДК \_\_\_\_\_

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ Світлана, ГОРОБЕЦЬ

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**Магістерська дисертація**

**на здобуття ступеня магістра**

**за освітньо-професійною програмою «Біотехнології»**

**зі спеціальності 162 «Біотехнології та інженерії»**

**на тему: «Удосконалення технології бацитрацину»**

Виконав (-ла):

студент (-ка) VI курсу, групи БМ-91мп

Чикиринда Владислав Петрович \_\_\_\_\_

Науковий керівник:

доц. каф. біоінформатики, к.т.н., с.н.с.

Маринченко Лоліта Вікторівна \_\_\_\_\_

Консультант по апаратурній схемі виробництва:

к.т.н., доцент Шибєцький Владислав Юрійович \_\_\_\_\_

Консультант з розробки стартап проекту:

к.е.н., доцент Ткаченко Тетяна Петрівна \_\_\_\_\_

Рецензент:

Менеджер (з розвитку системи забезпечення якості)

Служби управління якістю і

впливом на навколишнє середовище

Корпорації «Артеріум», к.т.н

Софілканич Анна Павлівна \_\_\_\_\_

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації  
немає запозичень з праць інших авторів без  
відповідних посилань.

Студент (-ка) \_\_\_\_\_

Київ – 2020 року

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**  
**Факультет біотехнології і біотехніки**  
**Кафедра біоінформатики**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-професійна програма «Біотехнології»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ Світлана, ГОРОБЕЦЬ

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**ЗАВДАННЯ**  
**на магістерську дисертацію студенту**  
**Чикиринді Владиславу Петровичу**

1. Тема дисертації «Удосконалення технології бацитрацину», науковий керівник дисертації Маринченко Лоліта Вікторівна доцент кафедри біоінформатики, к.т.н., с.н.с., затверджені наказом по університету від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. № \_\_\_\_\_
2. Термін подання студентом дисертації \_\_\_\_\_
3. Об'єкт дослідження антибіотик бацитрацин у формі комбінованої мазі
4. Вихідні дані: призначення продукту – препарат для лікування та профілактики інфекційних заражень; форма випуску – мазь бацитрацину 500 ОМ та неоміцину 2500 ОМ, у тубах по 20г.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити:
  - а) основна частина
    - обрати продуцент для виробничого культивування;
    - обґрунтувати вибір технології та обладнання для її реалізації;
    - обрати технологічну та апаратурну схеми;
    - скласти матеріальний баланс виробництва;
    - навести методи і точки контролю виробництва;
  - б) економічна частина
    - розрахувати собівартість одиниці продукції, собівартість річного виробництва препарату, рентабельність виробництва та період повернення капіталовкладень, розробити резюме стартап-проєкту
6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу
  - плакати формату А1: технологічна схема, апаратурна схема.
7. Консультанти розділів дисертації\*

\_\_\_\_\_

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Апаратурна схема виробництва	к.т.н., доц. Шибецький В.Ю.		
Економічна частина	к.е.н., доц. Ткаченко Т.П.		

8. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_

#### Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка

Студент

Владислав ЧИКИРИНДА

Науковий керівник

Лоліта МАРИНЧЕНКО

## РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація викладена на 117 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та містить 8 рисунків, 32 таблиці, 2 креслення та 1 додаток.

Магістерська дисертація присвячена вдосконаленню технології виробництва антибіотику бацитрацину для використання його у складі комбінованого препарату мазі, що застосовується при лікуванні та профілактиці інфекційних запалень.

Тема дисертації є актуальною, оскільки підвищення темпів росту антибіотикорезистентності бактерій вимагає пошуку ефективних способів лікування, таких як використання комбінованих лікарських засобів.

В проєкті наведено обґрунтування вибору технологічної схеми виробництва комбінованої мазі бацитрацину та неоміцину, з повним циклом виробництва бацитрацину цинку, на основі аналізу літературних даних. Вдосконалено апаратурну схему виробництва, завдяки оптимізації стадії виділення антибіотичного препарату.

БАЦИТРАЦИН, НЕОМІЦИН, МАЗЬ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ, В. LICHENIFORMIS, ВИРОБНИЧЕ  
КУЛЬТИВУВАННЯ, ВИДІЛЕННЯ АНТИБІОТИКУ

					<i>МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ</i>		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розроб.		<i>Чикиринда В.П.</i>			<i>РЕФЕРАТ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Аркуш.</i>
Конс.							<i>Аркушів</i>
							4
Керівн.		<i>Маринченко Л.В.</i>				<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФБТ</i>	
Затв.							

## ABSTRACT

The master's dissertation is presented on 117 pages of printed text. The work consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of sources used and contains 8 figures, 32 tables, 2 drawings and 1 appendix.

The master's dissertation is devoted to the improvement of the technology of production of the antibiotic bacitracin for its use as a part of the combined preparation of ointment used in the treatment and prevention of infectious inflammations.

The topic of the dissertation is relevant because increasing the growth rate of antibiotic resistance of bacteria requires the search for effective treatments, such as the use of combination drugs.

The project provides a rationale for the choice of technological scheme for the production of a combined ointment of bacitracin and neomycin, with a full cycle of production of bacitracin zinc, based on the analysis of literature data. The hardware scheme of production has been improved due to the optimization of the stage of antibiotic drug isolation.

BACITRACIN, NEOMYCIN, OINTMENT FOR EXTERNAL APPLICATION, B. LICHENIFORMIS, PRODUCTION CULTIVATION, ILLUMINATION OF ANTIBIOTICS

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ABSTRACT	Стадія	Аркуш.	Аркушів
Розроб.	Чижирина В.П.						5	1
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФБТ		
Керівн.	Маринченко Л.В.							
Затв.								

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1 БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА .....	10
1.1 Характеристика кінцевого продукту біосинтезу.....	10
1.2 Спектр використання кінцевого продукту біосинтезу .....	12
1.3 Характеристика процесу біосинтезу .....	14
1.4 Вплив екзогенного додавання S-аденозилметионіну .....	17
1.4.1 Характеристика S-аденозилметионіну.....	17
1.4.2 Механізм впливу SAM.....	18
1.5. Характеристика штаму <i>B. licheniformis</i> DW2-KENPND .....	20
РОЗДІЛ 2 ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ .....	23
2.1 Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію.....	23
2.2 Економічне обґрунтування виробництва.....	23
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА.....	27
3.1. Склад підприємства та режим його роботи .....	27
3.2 Характеристика кінцевої продукції пропонованого виробництва .....	30
3.3 Обґрунтування технологічної схеми виробництва .....	32
3.4 Опис стадій технологічного процесу .....	34
3. 5 Технологічна схема .....	46
3.6 Матеріальний баланс.....	46

					<i>МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ</i>		
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розроб.		<i>Чижирина В.П.</i>			<i>ЗМІСТ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Аркуш.</i>
Конс.							<i>Аркушів</i>
Керівн.		<i>Маринченко Л.В.</i>				5	1
Затв.						<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФБТ</i>	

3.7 Розрахунок і вибір технологічного обладнання .....	49
3.8 Контроль виробництва .....	49
3.9. Стандартизація та фасування .....	54
3.10. Апаратурна схема виробництва .....	56
РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ .....	57
4.1 Небезпечні та шкідливі виробничі фактори при отриманні препарату	57
4.2 Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів при отриманні препарату .....	58
РОЗДІЛ 5 СТАРТАП ПРОЕКТ .....	62
5.1 Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності.....	62
5.2 Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу.....	65
5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту .....	76
5.4 Визначення потенційних споживачів.....	78
5.5 Ціна інноваційної пропозиції на ринку .....	84
5.6 Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту.....	95
5.7 Ризики стартап-проекту та методи управління ними .....	98
5.8. Висновки.....	104
ВИСНОВКИ .....	106
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	107
ДОДАТОК А .....	112

## ВСТУП

Використання антибіотиків набуло широкого поширення, вони вкорінилися не лише в медичну галузь як лікарські засоби, для захисту від паразитичних мікроорганізмів, а й в сільськогосподарську - як кормові добавки чи ветеринарні препарати.

З кожним роком рівень атибіотикорезистентності до мікроорганізмів зростає як у людей так і у тварин, тому завжди є актуальним пошук модифікованих сполук, що будуть ефективнішими, нових антибіотичних препаратів, можливостей синергічного використання декількох сполук та оптимізації процесу їх отримання.

Бацитрацин - пептидний антибіотик, що складається з 11 видів амінокислот продуцентом якого є *Bacillus licheniformis*. Даний антибіотик є активним щодо грампозитивних бактерій і майже не діє на грамнегативні, він вважається антибіотиком вузького спектру дії, та в більшості націлений на мікроорганізми, що викликають шкірні інфекції. За спектром дії наближається до пеніцилінів, але навідміну від них, діє на стійкі до пеніциліну форми. Основною характерною ознакою антибіотику є його синергізм дії з іншими антибіотиками, такими як: поліміксин В та неоміцин, пеніцилін, хлортетрациклін та стрептоміцин [1].

Для профілактики інфекційно-запальних хвороб при незначних порізах, царапинах та опіках застосовують бацитрацин у формі бацитрацину цинку переважно в синергізмі з неоміцином.

В сільському господарстві використання бацитрацину як кормової добавки базується на тому, що він діє як стимулятор росту для сільськогосподарської птиці, не всмоктується з шлунково-кишкового тракту та не накопичується в органах та тканинах птиці [2].

Використання мазі з вмістом бацитрацину цинку також має професійне направлення. А саме – її рекомендують при проведенні процесу заживлення після нанесення татуювань та татуажу.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		8



Враховуючи вище наведений функціонал бацитрацину, виробництво якісного та недорогого вітчизняного препарату є актуальною проблемою.

**Метою магістерської дисертації** є удосконалення технології виробництва мазі, що містить діючу речовину бацитрацину цинку.

**Новизною даної магістерської дисертації** є вдосконалення технологічних ліній та процесу отримання антибіотику з метою впровадження повного циклу виробництва мазі з вмістом бацитрацину цинку.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
						9
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		

## РОЗДІЛ 1 БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА

В розділі наведено характеристику та властивості бацитрацину, та наведено обґрунтування вибору продуценту для подальшого проектування.

### 1.1 Характеристика кінцевого продукту біосинтезу

Бацитрацин був виділений з штаму *Bacillus subtilis* var Tracy в 1943 р. Свою назву він отримав на честь семирічної дівчинки Маргарет Трейсі, у якої був перелом ноги, а в рані була виявлена культура *Bacillus subtilis*. Лікар, який займався лікуванням дівчинки, зауважив, що *B. subtilis* здатні знищувати бактерії стафілокока. Бацитрацин був виділений Бальбіною Джонсон, бактеріологом з Коледжу лікарів та хірургів Колумбійського університету.

Бацитрацин - це суміш близькоспоріднених сполук, що містить принаймні десять різних додекапептидів, які відрізняються на одну або дві амінокислоти, що виробляється *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis*, складається з 11 видів амінокислот, включаючи Orn, D-Phe, His, D-Asp, Asn, Lys, D-Glu, Cys, Leu, Ile та Val. Він синтезується нерибосомними пептидними синтетазами (NRPS) і каталізується кластером генів *bacABC* та геном тіоестерази *bacT* [3].

Бацитрацин складається з суміші споріднених сполук з різним ступенем антибактеріальної активності. Помітні фракції включають бацитрацин А, А1, В, В1, В2, С, D, E, F, G та Х. Серед цих пептидів найбільш поширеним і активним є бацитрацин А, що містить аміно-кінцевий лінійний пентапептидний фрагмент з ізолейцин-цистеїновим тіазоліновим кільцем і С-кінцевим гептапептидним кільцем, у якому вільна  $\alpha$ -карбоксильна група С-кінцевого Asn зв'язаний з  $\epsilon$ -аміногрупою лізину. Амінокислотними будівельними елементами бацитрацину А є L-Ile, L-Cys, L-Leu, D-Glu, L-Lys, D-Orn, D-Phe, L-His, D-Asp та L-Asn.

Молекули всіх бацитрацинів містять тіазолінове кільце.

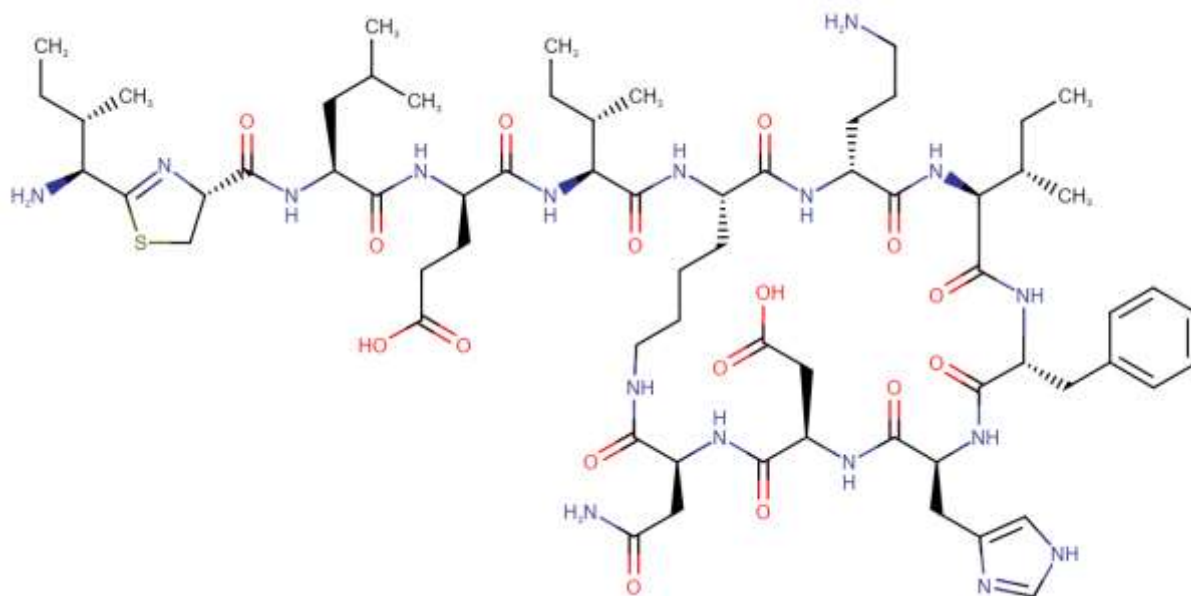


Рисунок 1.1 - Структурна формула бацитрацину А [4].

Механізм дії бацитрацину полягає в наступному: він зв'язується з двовалентним іоном металу, таким як Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) або Zn (II). Ці комплекси пов'язують C 55 –ізопренілпірофосфат (ІФП), запобігаючи гідролізу ліпідного доліхолпірофосфату, який остаточно пригнічує синтез клітинної стінки. Бацитрацинові металеві комплекси також зв'язують і окисно розщеплюють ДНК [5].

Оскільки ІФП служить мембранно-асоційованим носієм під час синтезу повторюваних субодиниць пептидоглікану, блокування його рециркуляції є фатальною для клітин

Окрім цього він також може перешкоджати процесу дефосфорилювання бактопренолу пірофосфату, що є спорідненою молекулою ліпиду ІФП.

Обидва цих ліпіди функціонують в якості молекул-носіїв мембрани, які транспортують будівельні блоки пептидоглікану бактеріальної клітинної стінки зовнішньої сторони внутрішньої мембрани.

## 1.2 Спектр використання кінцевого продукту біосинтезу

Бацитрацин активний щодо грампозитивних бактерій і майже не діє на грамнегативні. За спектром дії наближається до пеніцилінів, але на відміну від них, бацитрацини діють на стійкі до пеніциліну форми. Характерна ознака бацитрацинів — синергізм дії з іншими антибіотиками, такими як пеніцилін, хлортетрациклін, стрептоміцин.

Бацитрацин - антибіотик вузького спектра дії. Він націлений в особливості на грампозитивні організми, що викликають шкірні інфекції. Далі подано дані про сприйнятливість деяких медично значущих мікроорганізмів:

- *Staphylococcus aureus* -  $\leq 0,03$  мкг / мл - 700 мкг / мл
- *Staphylococcus epidermidis* - 0,25 мкг / мл -> 16 мкг / мл
- *Streptococcus pyogenes* - 0,5 мкг / мл -> 16 мкг / мл [6].

В Таблиці 1.1 наведено концентрації впливу антибіотику на певні мікроорганізми.

Таблиця 1.1 Перелік мікроорганізмів [7].

Мікроорганізм, рід, вид, штам (за потреби)	Діапазон концентрацій (мг/мл)
<i>Bacteroides fragilis</i>	>8
<i>Clostridium difficile</i>	>256
<i>Clostridium perfringens</i>	0.25
<i>Clostridium spiroforme</i>	4 - >8
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0.04 — 12.5
<i>Enterococcus faecium</i>	$\leq 120$ — ?
<i>Escherichia coli</i>	>8 - 1560
<i>Fusarium oxysporum</i>	55
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	9.4 — 100
<i>Haemophilus influenzae</i>	>16 — 400
<i>Listeria innocua</i>	50

<b>Мікроорганізм, рід, вид, штам (за потреби)</b>	<b>Діапазон концентрацій (мг/мл)</b>
<i>Listeria monocytogenes</i> (FBUNT)	32
<i>Listeria spp</i>	$\leq 8 - >128$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 — 4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	800
<i>Penicilium oxallicum</i>	50
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	128
<i>Staphylococcus caprae</i>	16
<i>Staphylococcus cohnii</i>	$>128$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.25 — $>16$
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.25 — $>128$
<i>Staphylococcus hominis</i>	0.25 — 16
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0.25 - 128
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0.25 — $>4$
<i>Staphylococcus pyogenes</i> (erythromycin-resistant)	0.25 — $>4$
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0.25 — $>128$
<i>Staphylococcus sciuri</i>	16
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.25 — 128
<i>Staphylococcus warneri</i>	0.25 - $>128$
<i>Staphylococcus xylosus</i> (LQC 5156)	$>128$
<i>Streptococci</i> (Viridans group)	2 — $>16$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 — $>16$
<i>Streptococcus faecium</i>	850
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0.06 — $>16$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.5 — $>16$
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	12.5 — 50

Бацитрацин в поєднанні з іншими антибіотиками (неоміцин, поліміксин В) використовується для зовнішнього застосування при лікуванні захворювань шкіри, очей або носа, але може призначатися і всередину, у вигляді ін'єкцій, як кишкового антисептика. Також широко використовується як антисептик після обрізання та після нанесення татуювань, татуажу.

Речовина також використовується в складі поживних середовищ для виділення колоній гемофільної палички. Так як бактерія *H. influenzae* за своєю природою стійка до бацитрацину, колонії утворюються в зоні пригнічення [8].

Бацитрацин володіє особливостями широкого антимікробного спектру, швидким виведенням, низьким відсотком затримання в організмі худоби та птиці. Таким чином, він широко використовується як кормова добавка у кормовій промисловості

Активність препаратів бацитрацинів високого ступеня очищення — близько 60 од/мг. 60-80% комерційно приготовленого бацитрацину - це бацитрацин А [6]. У сухому стані можуть зберігатися досить тривалий термін (до 2 років) без втрати активності. В медицині застосовують переважно у локальному лікуванні хірургічних інфекцій, захворювань шкіри, використовується в сільському господарстві як домішка до кормів — стимулюють ріст сільськогосподарських тварин (бацитрацин бере участь у транспортуванні  $Mn^{+2}$  та, можливо,  $Co^{+2}$  в клітинах) [4].

### 1.3 Характеристика процесу біосинтезу

Бацитрацин продукується кількома штамми *Bacillus licheniformis* та *Bacillus subtilis* [9].

Промисловий продуцент що широко використовується для виробництва антибіотику — *Bacillus licheniformis* DW2. Процес утворення бацитрацину *B. licheniformis* пов'язаний зі спороутворенням.

Поживні середовища, які використовуються для біосинтезу, містять глюкозу, лактат амонію, соєве борошно, неорганічні солі. Для біосинтезу бацитрацинів суттєве значення має співвідношення вуглецю та азоту в поживному середовищі. За високого співвідношення C:N (більше вуглецю) відбувається утворення бацитрацинів, за зниженого — спостерігається утворення антибіотиків групи ліхеніформінів. У процесі вирощування продуцента треба зважати на те, що його культура має бути в стані спороутворення. З'ясовано, що інгібування процесу спороутворення гальмує утворення бацитрацину. Використання радіоактивного антибіотика показало, що бацитрацин у процесі спороутворення включається в спори. Синтезується бацитрацин мультиферментним шляхом [10].

Біосинтез бацитрацину культурою *Bac. licheniformis* здійснюється при високому співвідношенні вуглецю і азоту в живильному середовищі. Вихід бацитрацину пов'язують зі спороутворенням культури. Пригнічення процесу спороутворення гальмує біосинтез бацитрацину.

Концентрація його в спорах досягає 15% від загальної кількості утвореного антибіотика. Вважають, що біосинтез антибіотика відбувається в кінцевій стадії розвитку бактерій. Активність культуральної рідини становить 4000 од/мл.

Склад стандартизованого поживного середовища наведено в Таблиці 1.2.

Перед подальшою обробкою бацитрацин, що міститься в культуральній рідині, переводять в цинкову сіль - цинкбацитрацин. Культуральну рідину підкислюють концентрованою соляною кислотою і вносять окис цинку в кількості 0,28% до обсягу культуральної рідини. Перед упарюванням рН її доводять до 5,4-5,5. Культуральна рідина упарюється в 2 рази при температурі 40-50°C, а потім висушується в розпилювальній сушарці з температурою на вході 140°C, на виході 75-80°C.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		15

Таблиця 1.2 Склад поживного середовища для біосинтезу бацитрацину[11].

Показники	Стадії вирощування			
	Спорова культура	В колбах	В апараті	В ферментері
Склад середовища %				
Крохмал				
Лимонна кислота				
Сульфат магнію				
Сіль Мора				
Сульфат марганця				
Хлорид натрію				
Хлорид калію				
Фосфат калію однозаміщений				
Соєве борошно				
Карбоксид кальцію				
Сульфат амонію				
Кашалотовий жир				

Згідно дослідження біосинтезу бацитрацину цинку *Bacillus licheniformis* опублікованого в журналі «J App Pharm» [12], найвищий вихід продукції дає середовище що містить компоненти в пропорціях наведених в Таблиці 1.3. Оптимізовані умови культивування такі як: розмір посівного матеріалу - 6,0%, вік посіву - 24 год, рН - 8,0, температура - 37оС, час інкубування - 48 год, швидкість перемішування - 150 об / хв .



Таблиця 1.3 Склад оптимізованого поживного середовища [12]

Компонент	Вміст в середовищі, г/л
Пшеничні висівки	150
L-глутамінова кислота	5
Глюкоза	0,5
Дигідрофосфат калію	0,5
Гідрофосфат калію	0,5
Магній-сірчаноокислий	0,2
Манган сульфат-моногідрат	0,01
Хлорид натрію	0,01
Кальцію хлорид дигідрат	0,015
Сульфат заліза	0,01
Купрум сульфат гептагідрат	0,01

#### 1.4 Вплив екзогенного додавання S-аденозилметионіну

Згідно дослідження «Enhanced Bacitracin Production by Systematically Engineering S-Adenosylmethionine Supply Modules in *Bacillus licheniformis*. Front. Bioeng. Biotechnol» [13] опублікованому 7 квітня 2020 року екзогенне додавання S-аденозилметионіну (SAM) сприяє виробленню бацитрацину при використанні штаму *Bacillus licheniformis* DW2.

##### 1.4.1 Характеристика S-аденозилметионіну

S-аденозилметионін (SAM) є критичним фактором, що бере участь у багатьох біохімічних реакціях, особливо у виробництві антибіотиків.

S-аденозилметионін є одним із найбільш широко використовуваних кофакторів для реакцій групового переносу, що бере участь у різних метаболічних процесах, і він служить основним донором метилу для метилювання ДНК, синтезу білка та вторинних метаболітів та SAM -залежне метилювання також є критичним етапом для виробництва метаболітів. Крім

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ

Арк.

17

того, додавання SAM покращує синтез антибіотиків, можливо, шляхом активації транскрипції специфічних для шляху регуляторних генів або збільшення автофосфорилування регуляторної кінази.

Як правило, SAM синтезується з аспартату, який утворюється з глюкози за допомогою циклу гліколітичної та трикарбонової кислот (ТКА), а метіонін (Met) служить прямим попередником для біосинтезу SAM [14].

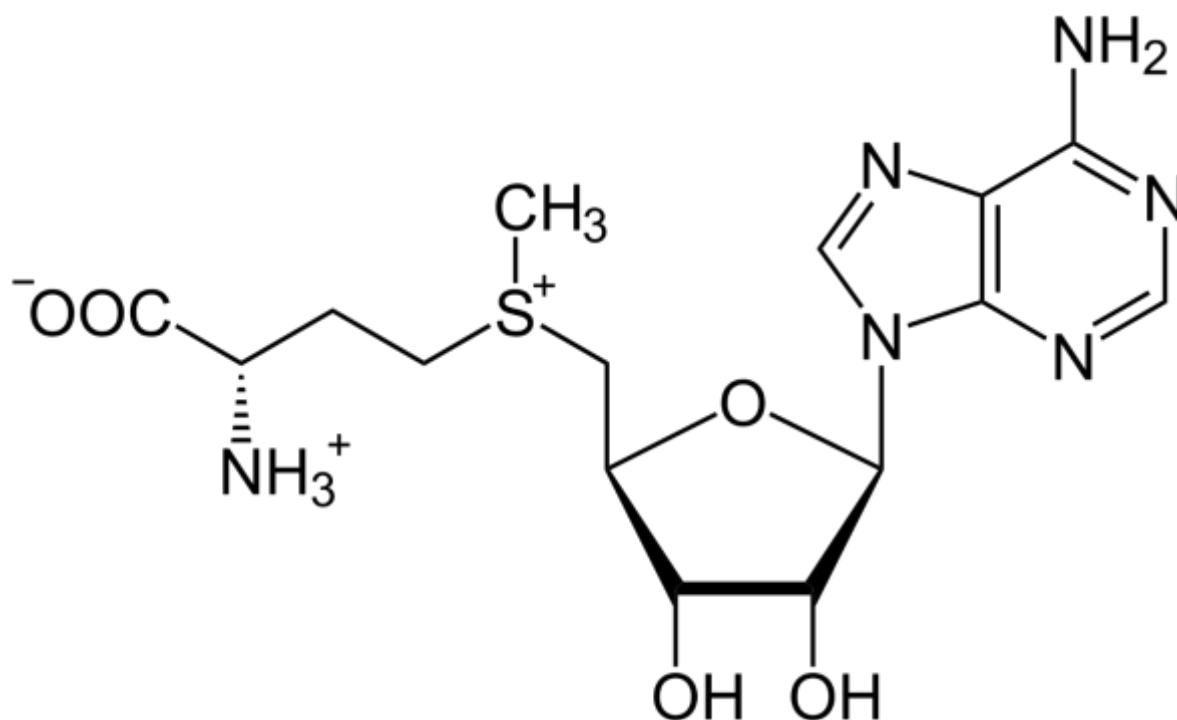


Рисунок 1.2 - Структурна формула S-аденозил-L-метионіну

#### 1.4.2 Механізм впливу SAM

Додавання SAM сприяє виробленню бацитрацину та максимальному виходу бацитрацину (832,45 U / мл), якого було досягнуто за умови додавання 40 мг/л SAM, збільшеного на 12,13% порівняно з контролем (742,43 U / мл). Рівні транскрипції генів бацитрацин-синтетази *bacT* , *bacA* , *bacB* і *bacC* вимірювали в оптимальних умовах, і результати показали, що додавання SAM покращувало транскрипцію бацитрацин-синтетази, збільшуючи відповідно в 1,33-, 1,34-, 1,31- і 1,29-кратно (Рис. 1.3).

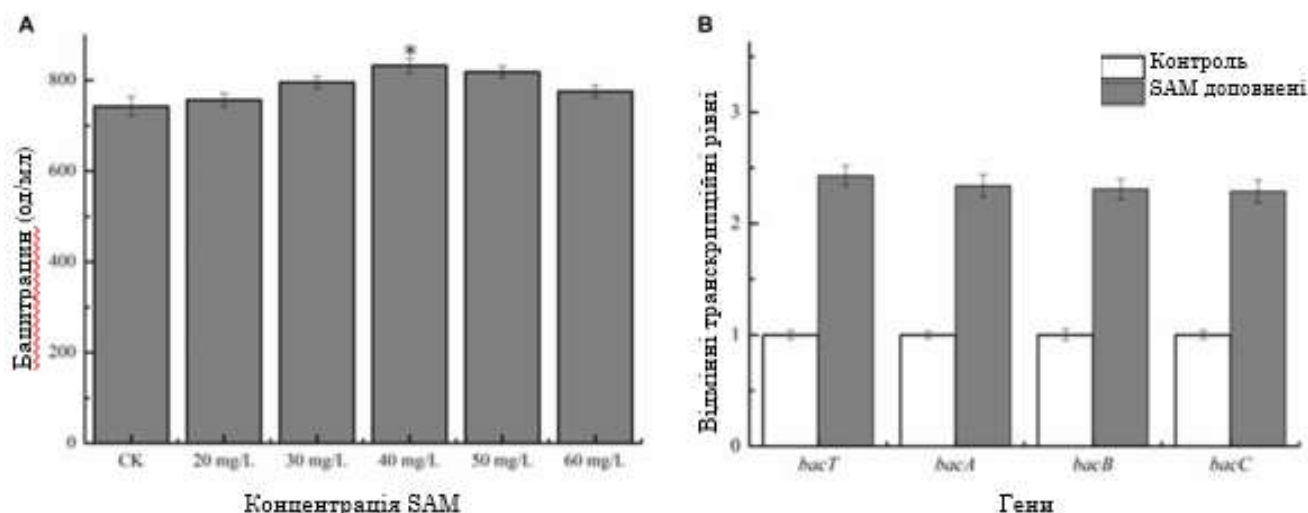


Рисунок 1.3 - Вплив екзогенного додавання SAM на продукцію бацитрацину [13].

А) Вплив різних концентрацій додавання SAM (20, 30, 40, 50 та 60 мг/л) на вихід бацитрацину,

Б) Вплив додавання SAM на рівень транскрипції генів бацитрацин-синтетази *bacT*, *bacA*, *bacB*, і *bacC*. \*  $P < 0,05$  та \*\*  $P < 0,01$  вказують на рівні значущості між рекомбінантними штамми та контрольним штамом.

Крім того, результати дослідження продемонстрували, що додавання SAM не впливає на клітинну біомасу. Більше того, концентрації внутрішньоклітинного SAM та Met визначали до (24 год) та після (36 год) додавання SAM. Отримані результати свідчать про те, що концентрація внутрішньоклітинної SAM протягом 24 год становила 7,54 мг/л, і яка була збільшена до 17,29 мг/л через 30 годин при додаванні SAM - збільшилася на 53,69% порівняно з контрольною групою (11,25 мг/л). У той час як концентрації Met не показали значних відмінностей між двома групами. У сукупності ці вищезазначені результати продемонстрували, що SAM виконував ключову роль у синтезі бацитрацину, а посилення постачання SAM сприяло виробленню бацитрацину [13,14].

### 1.5. Характеристика штаму *B. licheniformis* DW2-KENPND

Метаболічно розроблений штам *B. licheniformis* DW2-KENPND був досягнутий шляхом перемотування синтетичних та деградаційних SAM шляхів транспортування (Дослідження «Enhanced Bacitracin Production by Systematically Engineering S-Adenosylmethionine Supply Modules in *Bacillus licheniformis*. Front. Bioeng. Biotechnol») [13].

Блокування шляхом генетичної інженерії блокування генів синтезу та деградації SAM (*mtnN* та *speD*), транспортних шляхів Met (*metN*), призвело до надмірної експресії SAM-синтетази, яка в свою чергу сприяла виробленню SAM. Метаболічні шляхи синтезу та деградації SAM, шляхи транспортування Met для накопичення SAM та синтезу бацитрацину у *B. Licheniformis* наведені на Рисунку 1.4.

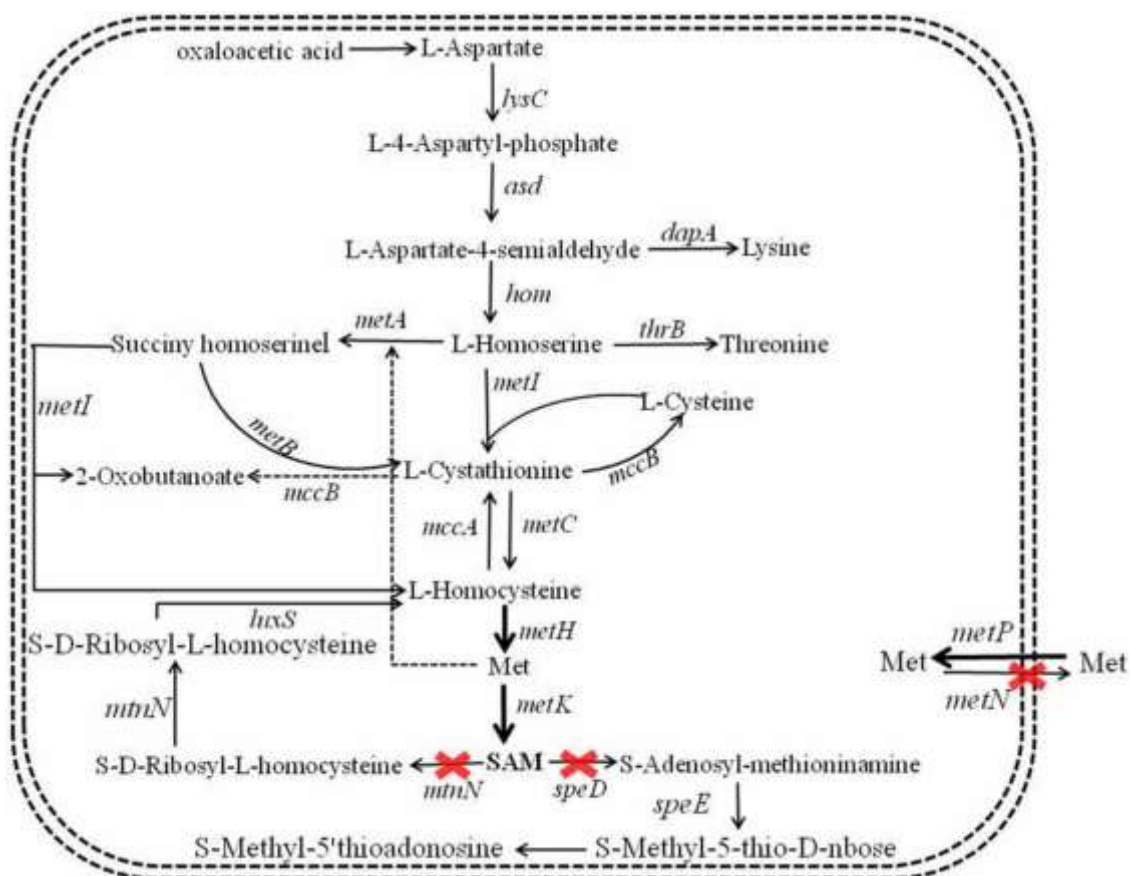


Рисунок 1.4 Метаболічні шляхи синтезу та деградації SAM [13]

На основі результатів - SAM-синтетаза SAM2 від *S. cerevisiae* та Met-синтетаза MetH від *B. licheniformis* показали найкращі показники накопичення SAM та синтезу бацитрацину, а транспортери Met MetN та MetP були визначені експортером та імпортером В. у *B. Licheniformis* DW2, відповідно. Нарешті, концентрація внутрішньоклітинної SAM DW2-KENPND становила 47,53 ОД/мл, збільшилася в 1,56 рази порівняно з DW2, а вихід бацитрацину досяг 957,53 ОД/мл, збільшившись на 28,97%. У сукупності це дослідження продемонструвало, що SAM відігравав вирішальну роль у синтезі бацитрацину, і перспективний штам *B. Licheniformis* DW2-KENPND був досягнутий для промислового виробництва бацитрацину.

Результати порівняння штамів DW2-KENPND та DW2 наведені на рисунку 1.5.

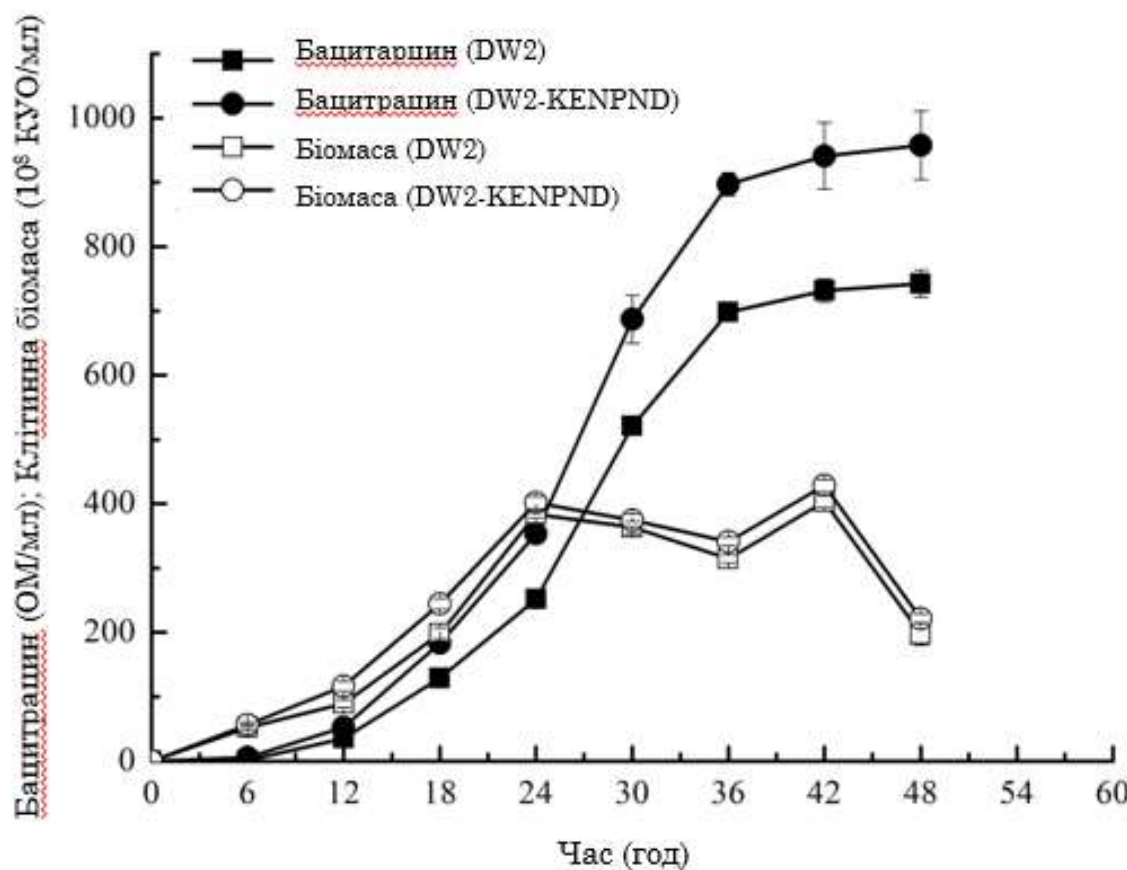


Рисунок 1.5 - Криві процесу бродіння *B. licheniformis* DW2 та DW2-KENPND [13]

Бацитрацин синтезували через 12 год, і вихід бацитрацину DW2-KENPND був вищим, ніж DW2 протягом усього процесу бродіння, а максимальний вихід, отриманий DW2-KENPND, досяг 957,53 од/мл - збільшився на 28,97%. Крім того, максимальна біомаса клітин DW2-KENPND становила  $428,54 \cdot 10^8$  КУО/мл - збільшилось на 6,22% порівняно з DW2 ( $403,43 \cdot 10^8$  КУО/мл).

Бацитрацин, що продукується на клітину, становив  $2,23 \cdot 10^{-8}$  U / CFU, на 21,42% вище, ніж у DW2 ( $1,84 \cdot 10^{-8}$  U/CFU) [13,14].

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
						22
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		

## РОЗДІЛ 2 ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

### 2.1 Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію

При промисловому мазі на основі бацитрацину, необхідно дотримуватися вимог, представлених у GMP Всесвітньої Охорони Здоров'я (ВОЗ) “Sterile pharmaceutical products” (1992), GMP ЄС (Європейського співтовариства) “Manufacture of sterile medicinal products” (1997), МВ 64У–1–97 “Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества”, ГНД 01.001.98 GMP “Належна виробнича практика GMP” (1998), “Надлежащая производственная практика лекарственных средств” (2001), Закон України «Про лікарські засоби» 123/96-ВР від 04.11.2018 та дотримуватися вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика [15].

### 2.2 Економічне обґрунтування виробництва

Серед продуктів біотехнологічного походження найбільшу нішу займають антибіотики. Ріст продажів антибіотиків у світі, в тому числі збільшення кількості найменувань на антибіотичному ринку протягом останніх років є стабільним.

Згідно статистичним дослідженням світовий ринок антибіотиків досягне 63,99 мільярда доларів до 2030 року, зростаючи на 3 - 3,5% щороку протягом 2020-2030 років, що зумовлено зростанням рівня захворюваності на бактеріальні інфекції, зростанням обізнаності та потреби в нових препаратах та лікуванні на тлі епідемії COVID-19. Тенденція та світогляд світового ринку прогнозуються в оптимістичному, збалансованому та консервативному вигляді [16].

За даними ВОЗ у зв'язку із збільшенням споживаності антибіотичних препаратів набувається швидке поширення стійкості до протимікробних препаратів, що є серйозною проблемою в сфері охорони здоров'я. У відповідь на цю проблему Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла

					<i>МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		23

Глобальний план дій по боротьбі зі стійкістю до протимікробних препаратів, спрямований на забезпечення сталого доступу до ефективних і безпечних протимікробних лікарських препаратів [17].

Цинк бацитрацин - протимікробний засіб для зовнішнього застосування. Відноситься до групи поліпептидних антибіотиків. При зовнішньому застосуванні бацитрацин визначається в шкірі у високій концентрації. Даний антибіотичний препарат має вузький спектр дії, але за рахунок широкого спектру синергізму може використовуватись з іншими антибіотиками, що призводить до розширення спектру дії готового лікарського засобу. Також, використання засобів з даною діючою речовиною є поширеним в таких професійних областях як - татуаж та художнє татуювання.

Ринок фармацевтичної продукції в Україні має невеликий перелік препаратів, що містять діючу речовину цинк бацитрацин. Але присутніми є як і препарати вітчизняного виробництва, так і препарати закордонних компаній.

Згідно Державного реєстру лікарських засобів, на сьогодні в Україні заявлено 5 імпорتنих препаратів, що містять бацитрацин цинку в комбінації з неоміцином, компанії Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія та 2 препарати вітчизняного виробника – ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"» [18].

Препарат у формі мазей від Українського виробника за рахунок нижчої вартості, в порівнянні з імпортною продукцією має нижчу вартість. Згідно проведеного аналізу цінового ринку препаратів із вмістом бацитрацину цинку у формі мазей по 20 г. у тубі, бачимо, що орієнтовна ціна на продукцію компанії Сандоз становить 120 грн, в той час як вітчизняний препарат коштує – 95 грн за одиницю [19].

Компанія АТ «Київмедпрепарат» наразі має в своєму продуктовому портфелі ряд мазей для зовнішнього застосування, що мають дерматологічні, антисептичні, дезинфікуючі властивості. Одним із таких препаратів є крем «Рятівник», що також є комбінованим лікарським засобом та показаний для застосування при поверхневих ураженнях шкіри будь-якого походження, при

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		24



яких існує ризик інфікування та ін, але використання його як профілактичного засобу для обробки подразнень на шкірі з низькою імовірністю інфікування не рекомендується.

Мазі з комбінованим вмістом бацитрацину 3,38 мг/г та неоміцину 6,62 мг/г назначаються до використання 2-3 рази на день, курс лікування становить 7 днів. Базуючись на усереднених планах виробництва мазей компанії, що направлені на викорситання для місцевого лікування бактеріальних інфекцій шкіри, для розрахунку виробництва мазі комбінованої із вмістом бацитрацину пропонується прийняти менший обсяг виробництва ніж усереднене значення – 80 тис. упаковок в рік. Враховуючи прийняті обсяги виробництва та вміст

Виробництво генеричного препарату з вмістом бацитрацину цинку в дипломному проєкті буде представлено у формі мазі комбінованого лікарського засобу бацитрацину та неоміцину, з повним циклом виробництва препарату цинк бацитрацину.

Бацитрацин широко використовується як для профілактики інфекційних захворювань, так і як кормова добавка та ветеринарний препарат при лікуванні сільськогосподарських тварин, в особливості птиці.

Хоч і впровадження виробництва повного циклу для біотехнологічного отримання субстанції бацитрацину цинку вимагає достатньо великих грошових витрат, по причині необхідності забезпечення розвиненої інфраструктури, закупівлі або оренди необхідного обладнання, але враховуючи що до 2000-х років на базисі АТ «Київмедпрепарат» виготовлялись препарати з повним циклом, враховуючи високий рівень техніко-матеріальної бази та низьку конкуренцію препаратів на ринку, впровадження виробництва є обґрунтованим.

Також необхідно врахувати, що впровадження повного циклу препарату бацитрацину дасть змогу виготовляти не тільки пропонований генеречний препарат, а й інші активні фармацевтичні інгредієнти на тому ж обладнанні. Тому, доцільним та ефективним, як початковий етап, буде

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		25

впровадження повного циклу виробництва для комбінованого препарату бацитрацину цинку, а субстанцію неоміцин сульфату закуповувати.

Для дипломного проектування було обрано форму мазі, оскільки для застосування парентерального наскірного способу введення дана лікарська форма є зручнішою за порошок.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		26

## РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

### 3.1. Склад підприємства та режим його роботи

АТ «Київмедпрепарат» вважається національним лідером з виробництва антибактеріальних препаратів. Він є одним з найдосвідченіших та найбільших підприємств вітчизняної фармацевтичної промисловості, створення якого випало на середину XIX сторіччя.

До продуктового портфеля підприємства входять генеричні та оригінальні лікарські засоби в таких формах: порошки для ін'єкції, таблетки, капсули, порошки та гранули для оральних розчинів, м'які лікарські форми. З 2006 року підприємство виготовляє і ветеринарні препарати.

Система управління якістю АТ «Київмедпрепарат» відповідає міжнародному стандарту управління навколишнім середовищем, а саме – ДСТУ ISO 14001:2015. Виробничі потужності сертифіковані відповідно стандартам Належної виробничої практики (GMP).

Історія АТ «Київмедпрепарату» пов'язана з ім'ям фармацевта Адольфа Марцинчика, який у 1846 році заснував аптеку у Києві, та вже у 1847 році на її основі була створена «Парова лабораторія фармацевтичних та галенових препаратів, медичних пережирених та гігієнічних мил і пресованих коржів».

У 1908 році підприємство Марцинчика об'єднуються у потужне хімічне об'єднання «ЮРОТАТ» із паровою лабораторією Південно-Російського товариства щодо торгівлі аптечними товарами. Це об'єднання створило декілька контор та відділень, які торгували приладами для аптек, лікарень, аптечними товарами, хімічними та косметичними виробами. Саме це сприяло базою для створення Першої Української Радянської хімічної фабрики.

У повоєнні часи, у 1947 – 1949 роках, на базі Першої Української Радянської хімічної фабрики було створено перший в Україні пеніциліновий завод – «Київський пеніциліновий завод ім. Свердлова».

Підприємство випускало такі антибіотики як солі бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфат, поліміксини В та М, біцилін-3 та біцилін-5.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		27

Вже з 1994 року завод став Відкритим акціонерним товариством «Київмедпрепарат», а з 2005 року – учасником Корпорації «Артеріум». На сьогоднішній день в корпорацію включено ще АТ «Галичфарм», який є лідером з виробництва фітопрепаратів в Україні, а також «АРТЕРІУМ ЛТД» – провайдер професійних та комплексних рішень у сфері регуляторних питань фармацевтичного ринку [20]. Продукція компанії експортується в СНД, до держав Балтії, у Болгарію, В'єтнам, Польщу та Португалію. Номенклатура усієї продукції охоплює кардіологію, ендокринологію, ревматологію, отоларингологію, алергологію тощо.

Для необхідності відповідності вимогам GMP, підприємство обладнане допоміжними дільницями, що забезпечують основне виробництво, а саме: підготовку води очищеної та повітря, а також отримання енергоносіїв.

Забезпечення підприємства енергоносіями (водою, парою, стисненим повітрям, киснем, азотом та природним газом) здійснюється від діючих магістралей цехів.

Система кондиціонування повітря попереджує перехресну контамінацію між окремими приміщеннями. Приміщення із постійним перебуванням персоналу та виробничі приміщення, забезпечені кондиційованим повітрям. У той час як приміщення, в яких не передбачені постійні робочі місця та кондиційоване повітря, забезпечені припливно-витяжною вентиляцією.

Приток свіжого повітря на одне робоче місце забезпечує вентиляцію зі швидкістю 60 м<sup>3</sup>/год. У той час внутрішні мікрокліматичні умови в приміщеннях відповідають температурі (21±2)°С (влітку – 20-24°С, а взимку 19-23°С); відносній вологості не більше 60 %, а шум від вентиляційного устаткування не має перевищувати 70 дБ(А).

Для захисту навколишнього середовища від пилу, мікробів, які можуть поникнути ззовні, та інших забруднень на загально-обмінній витяжній системі передбачені фільтри. Відпрацьоване повітря викидається із кожного поверху транзитними повітроводами у витяжні головки на даху будівлі.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		28

Для зберігання добового запасу сировинних матеріалів передбачені чисті приміщення того ж класу та з відповідними кліматичними умовами, що у виробничих приміщеннях.

Кондиціонування повітря та очищення системи підготовки проводять у відповідності із інструкцією з експлуатації та обслуговування відповідного обладнання.

Джерелом водопостачання корпусу є водопровід підприємства з тиском по всій мережі 30-35 м. вод. ст.

Також існує водопровід господарсько-протипожежний, який призначено для подачі води до пожежних кранів та санітарних приладів, а також водопровід гарячої води, що підводиться до відділень миття санітарних речей та приладдя, технологічного устаткування. Гаряче водопостачання виконує парокотельний цех. Виробництво обладнане побутовою каналізацією і каналізацією виробничих стоків від устаткування.

Заплановано, що підприємство працює 365 днів на рік, 25 з яких виділяється на планові ремонтно-профілактичні роботи.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата		29

### 3.2 Характеристика кінцевої продукції пропонованого виробництва

*Назва лікарського засобу:* Бацитрацин-неоміцин, мазь для зовнішнього застосування

*Форма випуску:* мазь для зовнішнього застосування по 15 г в тубах.

*Фармакотерапевтична група:* Згідно до АТС-класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical) препарат бацитрацин відносять до лікарських засобів класу – D06A X (Комбіновані антибактеріальні препарати) [21].

*Діюча речовина:* 1 г мазі містить бацитрацину цинку 3,38 мг та 6,62 мг неоміцину сульфату.

АФІ бацитрацину цинку представляє собою білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний в ефірі. Хімічна формула бацитрацину цинку  $C_{66}H_{101}N_{17}O_{16}SZn$ . Молекулярна вага - 1486,1 г/моль.

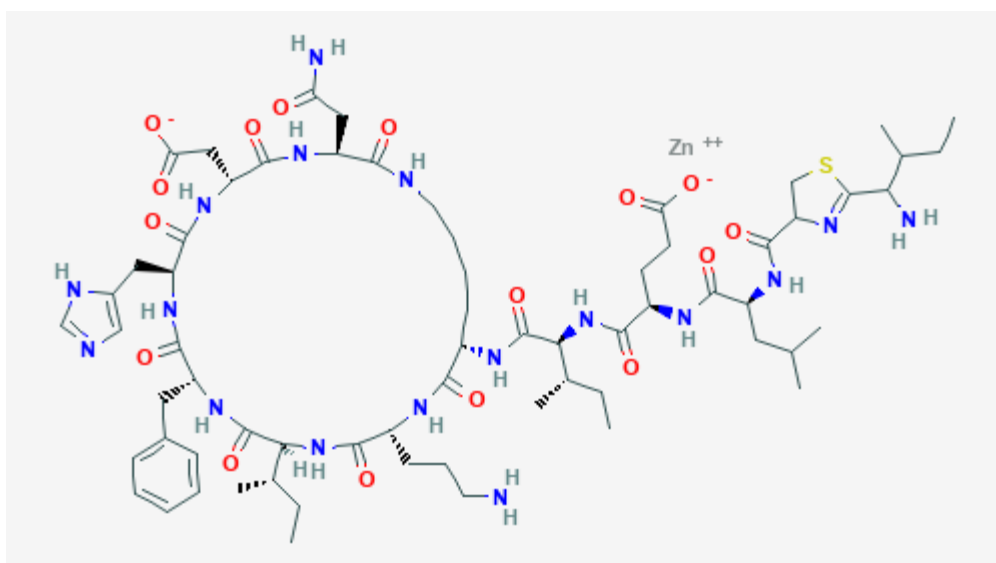


Рисунок 3.1 - Структурна формула бацитрацину цинку [22].

АФІ неоміцину сульфат представляє обою білий або жовто-білий порошок, гігроскопічний, погано розчинний в етанолі, нерозчинний в ацетоні, дуже добре розчинний у воді. Хімічна формула неоміцину сульфату -  $C_{23}H_{48}N_6O_{17}S$ . Структурна формула представлена на рисунку 3.2.

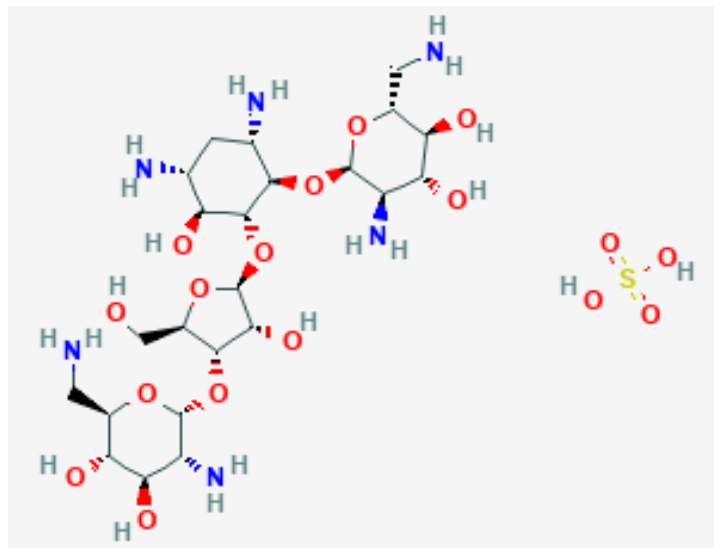


Рисунок 3.2 - Структурна формула неоміцину сульфату [23]

*Допоміжні речовини:* ланолін, парафін блий м'який, олія мінеральна.

*Склад:*

Бацитрацин цинку	0,338%
Неоміцин сульфат	0,662%
Ланолін	7%
Олія мінеральна	21%
Вода очищена	65%
Парафін білий м'який	6%

*Основні фізико – хімічні властивості препарату:* жовтувата, в'язка субстанція, має легкий специфічний запах.

*Показання:*

Місцеве лікування та профілактика бактеріальних інфекцій шкіри, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: фурункул, карбункул (після хірургічного втручання), абсцес (після розтину), інфіковані варикозні виразки, вторинні інфекції при екземі, інфекції при опіках, після косметичної хірургії та пересадки шкіри (також з профілактичною метою і при застосуванні пов'язок); в якості допоміжної терапії при інфікованих ранах (наприклад при зовнішньому отиті, вторинному інфікуванні хірургічних рубців.

### Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Неоміцин активний відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, таких як стафілококи, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia* та *Leptospira interrogans* (*L. icterohaemorrhagicae*).

Комбіноване застосування бацитрацину і неоміцину забезпечує широкий антимікробний спектр, проте препарат неактивний щодо *Pseudomonas*, *Nocardia spp.*, грибів і вірусів.

Зазвичай бацитрацин і неоміцин не призначають системно. Місцеве застосування мазі і порошку Банеоцин значно знижує ризик розвитку сенсibiliзації, властивої для антибіотиків системної дії.

Фармакокінетика. Оскільки всмоктування бацитрацину і неоміцину через уражену шкіру незначне, максимальна концентрація препарату досягається в місці застосування. Тканинна переносимість відмінна, препарат не інактивується тканинами, кров'ю та іншими біологічними рідинами.

Умови зберігання. Зберігання препарату необхідне в умовах при температурі не вищій 25°C.

Пакування. По 20 в тубі, по 1 тубі з інструкцією в упаковці.

### 3.3 Обґрунтування технологічної схеми виробництва

У дипломному проекті представлено виробництво комбінованого препарату бацитрацину та неоміцину для парентерального застосування, лікарської форми – мазь.

Технологія виробництва готового лікарського засобу, з урахуванням повного циклу виробництва для діючої речовини – бацитрацину, складається з допоміжних робіт, біосинтезу, робіт основного технологічного процесу та знешкодження відходів.



До допоміжних робіт відносять підготовку виробництва, а саме: приготування дезинфікуючих та миючих розчинів, підготовку персоналу, приміщень та обладнання), а також підготовку води очищеної та повітря, приготування поживного середовища для виробничого культивування.

Приготування мазі бацитрацину та неоміцину, а саме основний технологічний процес, з урахуванням повного циклу виробництва антибіотику бацитрацину включає в себе такі етапи як: підготовка посівного матеріалу, виробниче культивування, відділення біомаси та очищення культуральної рідини, сушіння продукту, приготування напівпродукту мазі, фасування та пакування.

Фармакопейна якість продукту забезпечується шляхом дотримання певних вимог на кожному із виробничих етапів, які висуваються щодо роботи обладнання, чистоти обладнань і приміщень, якості води та повітря.

### *1. Виробниче культивування*

Для виробничогоо культивування попередньо обрано бактерії *Bacillus licheniformis*. Культивування даних продуцентів бацитрацину відбувається глибинним способом. Тому необхідним є підбір ферментеру з вибором перемішуючого пристрою.

Процес перемішування може проходити за рахунок використання мішалок, або ж стисненого повітря. Найбільшого поширення набув механічний спосіб (мішалками). До того ж, оскільки вирощування продуценту повинне проводитись за допомогою аерації з регламентованою подачею повітря, необхідний вибір механічного пристрою перемішування.

Для перемішування речовин високої в'язкості найкраще підходять мішалки турбінного типу, хоча їх мінусом є складність конструкції та висока вартість.

### *2. Виділення антибіотику*

Своєрідність фізико-хімічних властивостей антибіотика бацитрацину і його нативного розчину дозволяє вибирати лише виключно строгі режими екстракції.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		33

Процес екстракції складається з двох елементів, що проводяться або в одному, або в різних апаратах:

- емульгування однієї рідини в іншій і їх взаємного руху, при яких відбувається екстракція, і
- поділ рідин.

Сучасні відцентрові рідинні екстрактори безперервного дії за способом їх роботи ділять на прямоточні і протиточні. В прямоточних екстракторах розчин і екстрагент, що підводяться безперервними потоками, змішуються в окремому апараті змішувачі або в змішувальному пристрої екстрактора-сепаратора, потім транспортуються до сепаратора або сепараторного барабану екстрактора-сепаратора. У протитічних екстракторах-сепараторах екстрагент і розчин рухаються протivotічно в роторі апарату.

Тому для виділення бацитрацину цинку обрано рідинний протитічний екстрактор [23].

### 3.4 Опис стадій технологічного процесу

Процес виробництва комбінованого препарату мазі бацитрацину та неоміцину в тубах, має наступні етапи:

*ДР 1 Санітарна підготовка виробництва*

*ДР 1.1 Підготовка персоналу*

Забезпечення належного санітарно-гігієнічного стану персоналу є основою підготовки персоналу до технологічних процесів.

Працівники цеху з виробництва м'яких форм перед початком роботи обробляють руки дезинфікуючими розчинами, для забезпечення відсутності мікроорганізмів.

Обробка рук проводиться за наступним алгоритмом:

Змочити руки теплою водою, ретельно обмити до ліктів мильним розчином. Далі висушити одноразовим паперовим рушником. Після проведених процедур вилити на руки з дозатора орієнтовно 5 мл дезинфікуючого розчину, розподілити його по поверхні рук та висушити [24].

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		34

Навчання, підготовка, інструктаж техніки безпеки є обов'язковими при прийомі на роботу перед тим як приступити до роботи, також періодично проводиться перепідготовка та тестування на підприємстві в процесі роботи.

Також якщо працівник має відкриті рани на поверхні шкіри, хворіє інфекційними захворюваннями, він не допускається до роботи з'язаної з контролем якості лікарських засобів, його виготовленням та зберіганням [24].

### *ДР 1.2 Підготовка технологічного одягу*

Технологічний одяг повинен використовуватись на протязі однієї робочої зміни. Він може бути як одноразового, так і багаторазового використання, але за умови передачі після зміни на перепідготовку. До перепідготовки одягу входять наступні технологічні етапи: прання, висушування, обробка температурою, пакування.

Для робітників, що працюють із живильними культурами та поживними середовищами до процесу прання додатково піддають дезинфекції.

Одяг розподіляється за типом в залежності від процесу в якому задіяний робітник, причиною є забезпечення захисту продукції від контамінації, як мікробної, так і механічними частками

В таблиці 3.1 представлено опис одягу для різних класів чистоти приміщень.

Таблиця 3.1 Перелік вимог до персоналу та одягу відповідно до класів чистоти

Клас D	Борода, волосся - закриті. Звичайний захисний одяг, взуття/бахіли відповідні.
Клас C	Борода, вуса, волосся - закриті. Комбінезон, чи брючний костюм, що має високий комір та прилягання на зап'ястях.. Взуття та бахіли – відповідно до одягу.
Клас A/B	Борода, вуса – заховані, волосся – закрите повністю головним убором. Обличчя прикривається маскою. Руки закриті простерилізованими, ненапудреними рукавичками з гуми. Ноги – бахіли, що одягаються мають бути або простерилізованими, або продезинфікованими, також штанини мають бути заправлені в бахіли.

### *ДР 1.3 Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів*

Підбір дезінфікуючих розчинів до використання на підприємстві проводиться на основі ефективності та економічних показників. Під час приготування даних розчинів необхідно дотримуватись правил безпеки.

Розчини для дезінфекції підбираються таким чином, щоб не були шкідливими для людини. Тільки не приготовлені розчини забороняється доливати в не спорожнені резервуари [24].

#### *ДР 1.3.1 Приготування розчину миючого засобу*

Концентрація вихідного миючого засобу повинна бути 0,5%. Засіб готується в реакторі-змішувачі Р-3. Через дозатор Д-1 до реактору подається концентрований миючий засіб, а через Д-2 – додається питна вода. Надалі відбувається інтенсивне перемішування компонентів.

Призначення розчину є мийка обладнання, вузлів обладнання, комунікацій.

Під час приготування здійснюють контроль концентрації приготованого мийного розчину (Кх 1.3.1).

#### *ДР 1.3.2 Приготування розчину перекису водню*

Розчин перекису водню використовують для мийки приміщень, передстерилізації, дезінфекції обладнання. Приготування перекисоводневого розчину використовується реактор-змішувач Р-6, в який через дозуючий пристрій Д-4 відбувається подача концентрованого перекису водню, а через дозатор Д-5 – вода питна. Надалі проводиться перемішування компонентів з контролем концентрації отриманого дезінфікуючого розчину (Кх 1.3.2) [24].

### *ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень*

Стадія підготовки приміщень має на меті приведення мікробних та механічних контамінантів до мінімальних показників.

Проведення дезінфекції повинне забезпечувати пониження показника концентрацій мікроорганізмів орієнтовно на -35-60%.

До цієї стадії входять такі дії як: вологе прибирання приміщень та дезінфекція приміщень.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		36

В кінці та перед початком процесів виробництва проводиться миття та дезинфекційна обробка приміщень, таке прибирання класифікується як щоденне. Під час даних процесів найбільше уваги приділяють чистоті стін та підлоги, що має контакт з обладнанням [25].

Даний етап виробництва піддається контролю мікробіологічної чистоти поверхонь (Км 1.4.1).

#### *ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій*

Якість продукції безпосередньо пов'язана з станом обладнання, особливо з його чистотою та стерильністю. Тому даний етап має на меті обробку комунікацій та обладнання як до, так і після технологічних процесів.

Під час даного етапу є обов'язковими – мийка, стерилізація, дезинфекція обладнання. Обов'язковий контроль мікробної контамінації.

Поверхні обладнання, що контактують з речовинами та продукцією, мають складатися з матеріалів, що не вступають з ними в реакції, та не повинні виділяти речовин, що негативним чином можуть впливати на рівень якості продукції.

Персонал що проводить підготовку обладнання має бути забезпечений спецодягом та гумовими рукавичками.

##### *ДР 1.5.1 Мийка обладнання*

Вийка вузлів та поверхонь обладнання відбувається розчином миючих засобів. Частини обладнання, що мають контакт з препаратом попередньо знімаються та розбираються для миття.

##### *ДР 1.5.2 Дезинфекція обладнання*

Дезинфекція проводиться з використанням дезінфікуючих розчинів, нп – перекис водню концентрації 3%. Контроль мкробіологічної чистоти проводиться з певною встановленою періодичністю в залежності від результатів проведених кваліфікацій обладнання.

##### *ДР 1.5.3 Ополіскування обладнання*

Ополіскування проводиться очищеною водою. Лишки миючих та дезінфікуючих речовин ретельно змиваються та на далі проводиться

перевірка якості та повноти видалення цих засобів. Відходи передаються на стадію знешкодження.

#### *ДР 1.5.4 Стерилізація обладнання*

Обладнання піддається стерилізації насиченою водяною парою під тиском  $-0,2\text{МПа}$ , що подається в апарат, за наступних умов: температура  $-120^{\circ}\text{C}$ , час стерилізації – 1 година. Термічна обробка підтверджується мікробіологічним контролем (Кх1.5.4).

#### *ДР 2 Підготовка повітря*

##### *ДР 2.1 Забір повітря*

Процес відбувається за рахунок використання повітрозбірника Зб-7. Забране повітря подається транспортуванню забірною шахтою до фільтру механічної очистки Ф-8.

##### *ДР 2.2 Попередня очистка від механічних часток*

Очистка повітря від часток розміром більше  $5\text{ мкм}$ . Відбувається на механічному фільтрі Ф-8. Використання даного фільтру знижує ризик забрудненості вентилятора.

Фільтрувальні матеріали, що були відпрацьованими передають на стадію знешкодження.

##### *ДР 2.3 Компресування повітря*

Від Ф-8 повітря поступає до вентилятора В-9.У вентиляторі відбувається компресування повітря за тиску  $0,2\text{МПа}$ . Збільшення температури повітря при стисканні сягає  $-120^{\circ}\text{C}$ .

Під час даного процесу здійснюють контроль тиску (Кт 2.3).

##### *ДР 2.4 Стабілізація термодинамічних показників*

З В-9 повітря направляється в конденсатор К-10 для проходження стабілізації термодинамічних показників. У К-10 показники повітря доводяться до: температура до  $22-25^{\circ}\text{C}$ , волога –  $40-45\%$ . Вихідний тиск –  $0,1\text{МПа}$ . Конденсат направляють на знешкодження.

На виході з конденсатора контролюють тиск, температуру та вологість (Кт 2.4).

### *ДР 2.5 Очистка повітря на фільтрі другого ступеня*

Після К-10 повітря надходить до фільтру Ф-11, ефективність очистки якого становить близько 98%, та який затримує частки діаметром 1,5мкм.

Після даного етапу повітря, попередньо пройшовши контроль на контамінацію мікроорганізмів – подається до приміщень класів чистоти С і Д (Км2.5).

### *ДР 2.6 Очистка повітря третього ступеня*

Від Ф-11 повітря подається на фільтр очистки третього ступеню, а саме на фільтр Ф-12, на якому затримуються частинки розміром 0,2 мм. Отже, ефективність очистки якого становить 99,5%. Далі очищене повітря потрапляє до виробничих приміщень класу А та В.

Особливістю підготовки повітря для використання у приміщеннях класу чистоти А є його рециркуляція. Для здійснення рециркуляції відпрацьоване повітря подається на вентилятор В-13 із виробничих приміщень, а далі очищується на повітряному фільтрі Ф-14, від якого подається на компресування до вентилятору В-9.

На цьому етапі здійснюється контроль на наявність мікробіологічної контамінації (Км 2.6).

### *ДР 2.7 Підготовка стерильного повітря для виробничого культивування*

Повітря з вентилятора В-9 поступає на термічну стерилізацію в теплообмінник Т-15. Надалі направляється в ресивер Р-16 та з нього поступає на очітку від мікробних контамінантів на головному фільтрі Ф-17 і термінальної стерилізуючої фільтрації з застосування індивідуального фільтру Ф-18.

На цьому етапі проводяться контроль мікробіологічний та температурних показників (Кт, Км 2.7)

### *ДР 3 Підготовка очищеної води*

#### *ДР 3.1 Очистка на механічному фільтрі*

Насосом Н-19 водопровідна вода подається на механічний фільтр Ф-20, який призначено для очистки води від механічних домішок, наприклад, піску,

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		39

оксидів заліза, колоїдних сполук, тощо. Вона проходить шари матеріалу або суміші з кварцевого піску, гідроантрациту, алюмосилікату. Під час механічної очистки спепаруються частинки, розмір яких більше 25 мкм. Вода, яка вже пройшла механічну очистку, потрапляє на наступний етап – знезалізнення.

На цьому етапі здійснюється контроль тиску (Кт 3.1), вмісту оксидів заліза та колоїдних сполук у воді (Кх 3.1).

### *ДР 3.2 Знезалізнення*

Вода з фільтру Ф-20 поступає на фільтр каталітичного знезалізнення Ф-21, у якому прискорюються процеси окиснення заліза, сірководню та марганцю на каталізаторах, а також затримання продуктів даного окиснення в шарі каталізатору та видалення домішок. Вода проходить крізь шар зернистого матеріалу, функцію якого виконують каталізатори. Залізо, сірководень та марганець взаємодіють з розчиненим киснем, який було адсорбовано на поверхні каталізатору або з активними центрами самого каталізатору та затримуються на самому фільтрі. Вода після знезалізнення потрапляє на наступний етап. Під час якого здійснюється контроль тиску (Кт 3.2) та вмісту Fe, H<sub>2</sub>S та Mn у воді (Кх 3.2).

### *ДР 3.3 Очистка на вугільному фільтрі*

Вода від фільтру Ф-21 подається на адсорбційний фільтр Ф-22, у якому і очищується від хлору, високомолекулярних органічних сполук, хлороорганічних сполук, пестицидів, гербіцидів, діоксинів, радіонуклідів, катіонів перехідних та важких металів, тощо. Вода проходить крізь шар зернистого матеріалу, а саме крізь шар адсорбенту – активованого вугілля, який адсорбує на собі домішки. Після очистки води на вугільному фільтрі, вона подається на етап пом'якшення.

На цьому етапі контролюється тиск (Кт 3.3), вміст хлору, важких металів, органічних сполук та радіонуклідів (Кх 3.3).

### *ДР 3.4 Пом'якшення*

Вода від Ф-22 подається на фільтр для пом'якшення Ф-23, де відбувається процес Na – катіонування, за рахунок чого знижується

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
						40
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		



концентрація катіонів кальцію та магнію. Вода, потрапляючи у фільтр, на якому міститься іонобмінний матеріал, обмінює катіони магнію та кальцію на катіони натрію, які відносяться до комплексу катіоніту. Після пом'якшення вода постачається на зворотно-осмотичну установку.

На цьому етапі здійснюється контроль тиску (Кт 3.4) та вмісту іонів магнію та кальцію (Кх 3.4).

#### *ДР 3.5 Зворотній осмос*

Від фільтру для пом'якшення Ф-23 вода, через насос Н-24, подається на установку зворотного осмосу ЗУ-25 для здійснення тонкої очистки. Для цього вода проходить крізь пористу мембрану, на якій адсорбуються та затримуються розчинні солі, органічні та неорганічні молекули з молекулярною масою більше 100, а також пірогенні речовини та мікроорганізми.

На даному етапі контролюються тиск та температура (Кт 3.5).

#### *ДР 3.6 Знезараження ультрафіолетом*

Очищена вода за методом зворотного осмосу подається у бактерицидну установку БУ-26 від установки зворотного осмосу ЗУ-25, яка представляє собою установку з ультрафіолетовою лампою, у якій відбувається знезараження ультрафіолетом за довжини хвилі  $\lambda = 254$  нм.

Отримана очищена вода надходить на зберігання до збірника Зб-27 і вже через трубопроводи подається безпосередньо на виробництво.

На етапі знезараження ультрафіолетом контролюється довжина хвилі (Кт 3.6) та відсутність у воді мікробних контамінантів (Км 3.6).

#### *ДР 4. Підготовка поживного середовища*

*ДР4.1. Підготовка поживного середовища для виробничого культивування*

В підготовлений простерилізований реактор із турбінною мішалкою Р-29 із Зб-27 подається через трубопровід, з використанням перильстатичного насосу Н-24, вода очищена. Вода подається через об'ємно ваговий дозатор Д-30 в об'ємі 23л.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		41

Попередньо розважені складові поживного середовища завантажуються через люк при включеній мішалці по-чергово при температурі 35-37<sup>0</sup>С, через ваговий дозатор Д-31.

Змішування компонентів відбувається протягом 25 хв. Додавання S-аденозилметіоніну необхідне в залежності від використаного штаму бактерій для культивування.

Етап приготування поживного середовища супроводжується контролем концетрації розчину та температури процесу (Кт, Кх 4.1).

#### *ТП 4.2. Стерилізація поживного середовища*

Стерилізація поживного середовища проходить в Р-29 за рахунок використання барботеру, через який подається водяна пара під тиском 0,4-0,5 МПа протягом 7-8 хв температурою 127<sup>0</sup>С.

Після проведення стерилізації середовище охолоджується шляхом подачі холодної води в рубашку реактора. Та проводиться мікробіологічний контроль (Км4.2). Готове поживне середовище вивантажується в бочки та направляється на стадію виробничого культивування.

#### *ТП 5 Підготовка посівного матеріалу*

##### *ТП 5.1 Підготовка посівного матеріалу*

Музейна культура попередньо поміщена в пробірки в фізіологічному розчині переміщується в поживне середовище в колбах К-32 для одержання робочої культури. Культивування проходить протягом 8-16год при температурі 37<sup>0</sup>С.

Проводиться мікробіологічний контроль (Км 5.1)

##### *ТП 5.2 Одержання посівного матеріалу в колбах на качалках*

З К-33 посівний матеріал перемішуються в колби з поживним середовищем для глибинного культивування К-28. Колби поміщуються на качалки та відбувається нарощення посівного матеріалу для виробничого культивування. Параметри процесу: температура – 37<sup>0</sup>С, час культивування – 24 год, швидкість обертів- 120об/хв.

Під час процесу проводиться мікробіологічний та термічний контролю (Км,Кт 5.2).

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		42

### *ТП 6 Виробниче культивування*

Підготовлений посівний матеріал переносять в реактор Р-35.

Ферментер обладнаний аераційною системою, так як процес культивування необхідно проводити в анаеробних умовах [27,28].

Подача поживного середовища відбувається через люк в підготовлений та стерилізований ферментер. Після нагрівання середовища до температур культивування (37<sup>0</sup>С), в нього середовище переміщується посівний матеріал.

Культивування відбувається за умови аерації через барботер, з перемішуванням при 150об/хв. Час культивування – 48год. рН середовища необхідно встановлювати на рівні 8. Тиск в обладнанні- 0,2-0,3МПа.

Подача води очищеної для миття реактору через Д-34.

Під час культивування проводиться відбір проб для кількісного та мікробіологічного контролю з періодичністю визначеною шляхом кваліфікації процесу (Км, Кх 6.) [29].

### *ТП 7 Відділення біомаси від культуральної рідини*

Охолоджена до 22-25<sup>0</sup>С культуральна рідина через насос Н-36 з реактору Р35 подається на фільтрування на механічному фільтрі барабанного типу Ф37

#### *ТП 7.1 Фільтрування культуральної рідини*

Процес необхідний для відділення нативного розчину від культуральної рідини. Проходить на барабанному фільтрі Ф37. Проводиться контроль мікробіологічний.

### *ТП 8 Обробка нативного розчину*

#### *ТП 8.1 Екстракція бацитрацину в протитічному екстракторі*

В протитічний екстрактор ЕП-38 подається нативний розчин. Екстрагент, що використовується – бутанол.

Відпрацьований екстрагент направляється на знешкодження, а екстрагований концентрований розчин бацитрацину збирається в реакторі змішувачі Р-39.

#### *ТП 8.2 Осадження бацитрацину цинку*

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		43

Осадження бацитрацину цинку відбувається шляхом додавання до концентрованого розчину хориду цинку в реактор Р-39 з попереднім доведенням середовища до рН-3,5. Перемішування відбувається протягом 15 хв при швидкості обертання мішалки – 150 об/хв. Температура розчину -37<sup>0</sup>С.

Під час процесу перемішування проводять кількісний та температурні контролю (Кт 8.2)

### *ТП 8.3 Фільтрування розчину*

З реактору Р-39 насосом Н-40 розчин подається на друк-фільтр Ф-41 для відфільтровування цинк бацитрацину від розчину. Фільтрат надалі на знешкодження. Осад відправляють на сушіння в СШ-42.

### *ТП 9 Одержання сухого антибіотичного препарату*

Осад з Ф-41 направляється на сушіння в духовій шафі С-42

Сушіння відбувається при температурі 50<sup>0</sup>С протяго 1 год. Конденсат, що утворюється під час процесу направляють на знешкодження. А висушений антибіотичний препарат використовується в приготуванні напівпродукту в змішувачі гомогенізаторі ЗГ 43.

Проводиться кількісний та мікробіологічний контроль отриманого продукту (Кт 9.1)

### *ТП 10 Приготування напівпродукту в змішувачі гомогенізаторі*

Приготовлений препарат бацитрацину цинку з СШ-42 надходить до ЗГ-43. Вакуумний змішувач гомогенізатор має автоматичне регулювання процесів та можливість встановлення режимів в залежності від процесу.

### *ТП 10.1 Емульгування основи мазі*

Процес приготування основи мазі складається із завантаження допоміжних речовин та подачі води очищеної через дозатор Д-44. Після завантаження олії мінеральної, парафіну та ланоліну відбувається розчинення компонентів при 70-75<sup>0</sup>С протягом 30-40 хв. При змішуванні використовується лопатева та якірна мішалки – швидкість обертання 130 об/хв та 27 об/хв відповідно.

Емульгування основи мазі відбувається при глибині вакууму від -0,05 до -0,06 МПа протягом 10 хв. Швидкості обертання мішалок: лопатева –

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		44

60об/хв, якірна – 30об/хв, турбінна – 2800 об/хв. Температура емульгування – 70—75<sup>0</sup>С.

#### *ТП 10.2 Деградація-руйнування емульсії*

Після емульгування маса вистоюється при тому ж тиску протягом 20-30 хв. Під час проведення процесу руйнування газової емульсії, візуально контролюється процес піноутворення і рівень піни у вакуумному змішувачі-гомогенізаторі. У випадку утворення значного об'єму піни вакуум скидають, а потім знов набирають до зникнення піноутворення

#### *ТП 10.3 Охолодження основи мазі*

Процес охолодження проходить до температури маси 50-55<sup>0</sup>С протягом 10хв. Під час охолодження швидкість обертів якірної мішалки – 14об/хв, лопатевої – 30об/хв. Турбінну мішалку включають на одну хвилину з періодичністю в 10хв. При швидкості 2800об/хв.

#### *ТП 10.4 Додавання діючих речовин*

Розчини неоміксину сульфату та бацитрацину цинку (попередньо приготовлені) вручну завантажуються в вакуумний змішувач-гомогенізатор.

Перемішування суміші інгредієнтів відбувається при тих же умовах що й емульгування, за виключенням, того що турбінна мішалка працює протягом всього процесу на швидкості 2800об/хв. Тривалість – 5хв.

Охолодження напівпродукту відбувається до температури 35-37<sup>0</sup>С при відключеній турбінній мішалці. Проводиться контроль температури мазі за рахунок чого відбувається регулювання тривалості процесу.

#### *ПМВ 11 Фасування та пакування напівпродукту*

##### *ПМВ 11.1 Наповнювання туб на тубонаповнювальній машині*

Напівпродукт приготовлений в змішувачі-гомогенізаторі ЗГ-43 загружають в машину для наповнення туб ФП-45. Туби зі складу з ковпачками поміщають в приймальний контейнер. Автоматична машина заповнює туби продуктом та накручує ковпачки. Готовий розфасований продукт направляється на пакування у вторинну упаковку.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		45

### *ПМВ 11.2 Пакування готової продукції*

Наповнені туби вручну вкладаються пакувальниками до коробок з вкладенням 1 інструкції в одну упаковку. Інструкції попередньо складаються на автоматі для складання проспектів. Пакування проводиться за столами для пакування продукції, які попередньо проходять очистку.

### *ПВ 12 Переробка відходів*

Забраковані пакувальні матеріали передаються до організації з переробки вторсировини.

### *ЗВ 13 Знешкодження відходів*

Відпрацьовані реактиви поступають на знешкодження відходів поступають після робіт з підготовки виробничих приміщень та обладнання.

Промивні води після очищення обладнання збирають в контейнери для нейтралізації стічних вод, розводять їх в 3-4 рази, після чого доводять рН середовища до 7,0. Після цього відпрацьовану воду можна зливати в каналізаційну систему. На даному етапі відбувається знезараження води до мінімальної допустимої концентрації.

Відпрацьовані фільтри збираються та передаються організації, яка безпосередньо займається екологічно правильною утилізацією.

## **3.5 Технологічна схема**

Схема технологічного процесу виробництва комбінованого препарату мазі бацитрацину та неоміцину представлена на аркуші формату А1.

## **3.6 Матеріальний баланс**

Таблиця 3.2 Матеріальний баланс одно серійного виробництва комбінованої мазі бацитрацину та неоміцину в тубах по 20г (розмір серії – 2334 туби)

Використано				Отримано			
Назва	Кількість			Назва	Кількість		
	кг	л	шт		кг	л	шт
1	2	3	4	5	6	7	8

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>ДР 4 Приготування поживного середовища</b>							
<i>Основна та допоміжна сировина</i>				<i>Проміжні продукти</i>			
Пшеничні висівки	2,250			Середовище для культивування		15	
L-глутамінова кислота	$75 \cdot 10^{-3}$						
Глюкоза	$7,5 \cdot 10^{-3}$						
Дигідрофосфат калію	$7,5 \cdot 10^{-3}$						
Гідрофосфат калію	$7,5 \cdot 10^{-3}$						
Магній-сірчаноокислий	$3 \cdot 10^{-3}$						
Манган сульфат-моногідрат	$1,5 \cdot 10^{-4}$						
Хлорид натрію	$1,5 \cdot 10^{-4}$						
Кальцію хлорид дигідрат	$0,225 \cdot 10^{-3}$						
Сульфат заліза	$0,15 \cdot 10^{-3}$						
Купрум сульфат гептагідрат	$0,15 \cdot 10^{-3}$						
Вода очищена		13					
Всього:		15				15	

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>ТП 10 Приготування напівпродукту</b>							
<i>Основна та допоміжна сировина</i>				<i>Проміжні продукти</i>			
Ланолін	3,2676			Напівпроду кт мазь нерозфасов ана	46,68		
Олія мінеральна	9,8028						
Вода очищена	31,842						
Парафін білий м'який	2,8008						
Бацитрацин цинк (власного виробництва )	0,16						
Неоміксин сульфат	0,31						
Всього:	48.18				46,68		
<b>ПМВ 11 Фасування та пакування</b>							
<i>Проміжні продукти та пакувальні матеріали</i>				<i>Готовий лікарський засіб</i>			
Напівпродук т мазь нерозфасова на	46,68			Мазь в тубах по 20г, по 1 тубі в пачці з інструкцією			2334
Пачка			2400				
Інструкція			2400				
Туби з ковпачками			2340				
Всього:	46,68		7140				2334



### 3.7 Розрахунок і вибір технологічного обладнання

За один цикл виробництва мазі бкомбінованої з вмістом бацитрацину планується виготовити 2334 упаковки лікарського засобу. Тому розрахуємо мінімальний об'єм реактору для виробничого культивування.

Розрахуємо необхідну кількість бацитрацину цинку для приготування об'єму мазі необхідного для виготовлення однієї серії, врахувавши, що вміст цієї діючої речовини в лікарському засобі 0,338%:

$$m_b = \frac{n_1 \cdot m_1 \cdot 0,338}{100} = \frac{2334 \cdot 20 \cdot 0,338}{100} = 157,8\text{г}$$

Де  $m_b$  – маса бацитрацину цинку,  $n_1$  – кількість упаковок в серії,  $m_1$  – маса вмісту однієї туби.

Далі проведемо розрахунок необхідного об'єму культурального середовища для отримання  $m_b$  бацитрацину цинку, враховуючи, що вихід бацитрацину – 11,24 г/л.

$$V_1 = \frac{m_b}{11,24} = \frac{157,8}{11,24} = 14 \text{ л}$$

Враховуючи коефіцієнт заповнення ферментеру 0,5 ми можемо зробити висновок, що мінімальний об'єм ферментера для пропонованого виробництва бацитрацину становить 30л.

### 3.8 Контроль виробництва

Перелік контрольних точок виробництва, які забезпечують правильність проведення технологічного процесу виробництва мазі бацитрацину цинку та неоміцину, наведений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 Контрольні точки виробництва

Назва стадії та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодичність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР1.3.1 Приготування розчину миючого засобу К <sub>т</sub> 1.3.1	Концентрація	Ваговий метод	Кожну операцію	0,5%
ДР 1.3.2 Приготування розчину перекису водню К <sub>т</sub> 1.3.2	Концентрація	Ваговий метод	Кожну операцію	3%
ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень К <sub>м</sub> 1.4	Мікробіологічна чистота поверхонь	Мікробіологічний метод	Кожну операцію	В 1 змиві з 1м <sup>2</sup> А-<1КУО В-5 КУО С-25 КУО D-50 КУО
ДР 1.5.4 Перевірка обладнання на герметичність К <sub>т</sub> 1.5.4	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,2 МПа
ДР 1.5.5 Стерилізація обладнання К <sub>т</sub> 1.5.5, К <sub>м</sub> 1.5.5	Температура	Термометр	Протягом процесу	120 °С
	Тиск	Манометр		0,2 МПа
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод	В кінці операції	В 1м <sup>2</sup> А-<1КУО В-5 КУО С-25 КУО D-50 КУО
ДР 2.3 Компресування та транспортування повітря К <sub>т</sub> 2.3	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,2 МПа

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
ДР 2.4 Стабілізація термодинаміч- них показників Кт 2.4 Км 2.4	Температура	Термометр	В кінці процесу	22-25 °С
	Тиск	Манометр		0,1 МПа
	Вологість	Психрометр		45-50%
ДР 2.5 Очистка повітря на фільтрі другого ступеня Км 2.5	Мікробіологічна чистота	Мікробіоло- гічний, седимента- ційний метод	В кінці процесу	Мах к-сть життєздат- них мікро- організмів на 1 м <sup>3</sup> по- вітря при- міщень Клас чистоти: С –100КУО D–200КУО
ДР 2.6 Очистка повітря на фільтрі третього ступеня Км 2.6	Мікробіологічна чистота	Мікробіоло- гічний, седимента- ційний метод	В кінці процесу	Мах к-сть життєздат- них мікро- організмів на 1 м <sup>3</sup> по- вітря при- міщень Клас чистоти: С –100КУО D–200КУО
ДР 2.7 Підготовка повітря стерилізованого для культивування Км 2.7	Мікробіологічна чистота	Мікробіоло- гічний, седимента- ційний метод		Мах к-сть життєздат- них мікро- організмів на 1 м <sup>3</sup> по- вітря при- міщень Клас чистоти: А
ДР 3.1 Очистка на механічному фільтрі Кт 3.1	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,5 МПа

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
ДР 3.2 Знезалізнення Кт 3.2	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,5 МПа
ДР 3.3 Очистка на вугільному фільтрі Кт 3.3	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,5 МПа
ДР 3.4 Пом'якшення Кт 3.4	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,5 МПа
ДР 3.5 Зворотній осмос Кт 3.5	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,5 МПа
ДР 3.6 Знезараження ультрафіолетом Кт 3.6	Довжина хвилі		Протягом процесу	254 нм
ДР 4.1 Підготовка поживного середовища для виробничого культивування Кт 4.2.1 Кх 4.2.1	Температура	Термометр	Протягом процесу	35-37 °С
	Водневий показник рН	рН-метр	В кінці процесу	8
ДР 4.2 Стерилізація поживного середовища Кт 4.2 Кх 4.2	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,4-0,5 МПа
	Мікробіологічна числота	Мікробіоло- гічний метод	В кінці процесу	10 КОЕ в 100 мл.

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
ТП 6 Виробниче культивування Кт 6.1 Км 6.1	Температура	Термометр	Протягом процесу	35-37 °С
	Водневий показник рН	рН-метр	В кінці процесу	8
	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,2-0,3 МПа
ТП 8.1 Екстракція розчину бацитрацину протитічному екстракторі Кт 8.1	Тиск	Манометр	Протягом процесу	0,2-0,3 МПа
ТП 8.2 Осадження бацитрацину цинку Кт 8.2 Кх 8.2	Температура	Термометр	Протягом процесу	37 °С
	Водневий показник рН	рН-метр	В кінці процесу	3,5
ТП 8.3 Фільтрація Км 8.3	Мікробіологічна числота	Мікробіоло- гічний метод	В кінці процесу	10 КОЕ в 100 мл.
ТП 9 Одержання сухого антибіотичного препарату КТ 9	Температура	Термометр	Протягом процесу	50 °С

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
ТП 10.1 Емульгування основи мазі Кт 10.1	Температура	Термометр	Протягом процесу	70-75 °С
	Тиск	Манометр	Протягом процесу	-0,05 МПа
ТП 10.2 Деградація- руйнування емульсії Кт 10.2	Тиск	Манометр	Протягом процесу	-0,05 МПа
ТП 10.3 Охолодження основи мазі Кт 10.3	Температура	Термометр	Протягом процесу	50-55°С
	Тиск	Манометр	Протягом процесу	-0,05 МПа
ТП 10.4 Додавання діючих речовин Кт 10.4	Температура	Термометр	Протягом процесу	30-37°С
	Тиск	Манометр	Протягом процесу	-0,05 МПа
ПМВ 11 Фасування та пакування напівпродукту Кт 11	Правильність маркування та пакування продукції	Візуально	В кінці процесу вибірково	Належна якість маркуван- ня, пакування

### 3.9. Стандартизація та фасування

Стандартизацією називають процес встановлення та застосування певних стандартів. До основних завдань стандартизації відносять:

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

- встановлення єдиних правил виробництва;
- встановлення єдиних вимог до якості напівфабрикатів, сировини та матеріалів, необхідних для виробництва продукції;
- встановлення єдиної системи методів, засобів контролю продукції, показників якості готової продукції, методів.

На кожному фармацевтичному підприємстві має бути аналітична лабораторія, у якій буде здійснюватися контроль якості усього виробництва [31].

До основних нормативно-технічних документів, у яких висунуті вимоги до стандартизації продукції фармацевтичної промисловості належать:

- ДСТУ ISO 9003-95. “Система якості. Модель забезпечення якості в процесі контролю готової продукції та її випробувань”;
- ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів»;
- СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення»;
- ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [32].

Нашкірні лікарські засоби, саме – мазі в тубах, контролюють за наступними показниками: вміст речовини, опис, ідентифікація, рН, сурпроводні домішки, аномальна токсичність, розмір часток та кількісне визначення.

Важливою умовою при стандартизації продукції є дотримання вимог належної виробничої практики (GMP), а саме – зведення до мінімуму можливості контамінації мікроорганізмами. Також важливим значенням є забезпечення якості готової продукції. Для стерильного виробництва необхідно дотримуватися затверджених методик, які пройшли валідацію.

Протягом технологічного процесу виробництва також здійснюють постадійний контроль. Після кожної стадії проводиться перевірка на відповідність вимогам, та у випадках виявлення невідповідності, здійснюється відбракування туб, які не пройшли контроль.

					МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		55

Випробування мазей на стерильність здійснюють методом прямого посіву. Для контролю використовується готовий препарат, стерильність якого попередньо була доведена.

Матеріали, що застосовують при виробництві упаковки не повинні мати токсичну дію. Упаковка туби повинна забезпечувати герметичність лікарських форм, бути хімічно і фізично індиферентною відносно лікарського засобу, зберігати його якість, чистоту та терапевтичну активність в процесі приготування, транспортування, зберігання, реалізації та безпосередньо використання.

### **3.10. Апаратурна схема виробництва**

Апаратурна схема виробництва представлена на аркуші формату А1.  
Специфікація обладнання в додатку А

					<i>МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ</i>	Арк.
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		56



## РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

### 4.1 Небезпечні та шкідливі виробничі фактори при отриманні препарату

Охорона праці спрямована на створення безпечних та нешкідливих умов праці на кожному підприємстві. Проводячи отримання антибіотиків на фармацевтичному виробництві важливо не тільки знати вимоги з техніки безпеки, але й розуміти їх суть, вміти застосовувати їх в різних стандартних та нестандартних умовах [33].

Безпечні і здорові умови праці – це такі умови, при яких виключений вплив на працюючих небезпечного і шкідливого виробничого факторів. Безпека того чи іншого технологічного процесу може бути визначена за кількістю або ступенем небезпеки [34].

Відповідно до ГОСТ 12.0.003-74 небезпечні і шкідливі фактори за своєю дією підрозділяються на наступні групи: фізичні, хімічні, біологічні, психофізичні. На фармацевтичному виробництві можуть впливати такі шкідливі і небезпечні виробничі фактори:

- реактиви, токсичні та хімічні речовини, які входять до складу застосовуваних субстанцій;
- підвищені значення напруги в електричному ланцюзі, замикання якої
- може пройти через тіло людини;
- підвищена температура повітря в робочій зоні.
- хиткі конструкції, які можуть руйнуватися у процесі виробництва;
- підвищений рівень шуму на робочому місці;
- підвищений рівень вібрації [1].

Таблиця 4.1 Оптимальні та допустимі норми мікроклімату у робочих цехах фармацевтичних підприємств

Виробничі ділянки		Період року		Оптимальні		Допустимі	
		t, °C	W, %	V, м/с	t, °C	W, %	V, м/с
Автоклавувальний відділ	Теплий	20 - 25	60	<0,3	27	до 75%	<0,4
	Холодний	18 - 21	60	< 0,2	23	до 75%	<0,3
Ферментаційний відділ	Теплий	20 - 25	60	< 0,3	25	до 75%	<0,2
	Холодний	18 - 21	60	< 0,2	20	до 75%	<0,2
Приготування поживного середовища	Теплий	20- 25	60	< 0,3	26	до 75%	<0,4
	Холодний	18 -21	60	< 0,2	22	до 75%	<0,3
Сушильний відділ	Теплий	20 - 25	60	< 0,3	24	до 75%	<0,3
	Холодний	18 - 21	40-60	< 0,2	20	до 75%	<0,2
Пакувальний Відділ	Теплий	20 - 25	60	< 0,3	24	до 75%	<0,3
	Холодний	18 - 21	40-60	< 0,2	21	до 75%	<0,2

На виробництві шум створюють таке обладнання: ферментер та посівний апарат, розпилювальна сушка, насоси, пакувальне обладнання. Вібрацію спричиняє екстрактор.

При виробництві у повітря можуть потрапляти: компоненти поживного та захисного середовища; компоненти миючих засобів; напівфабрикати під час проведення ліофілізації; готова продукція під час пакування [35].

#### 4.2 Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів при отриманні препарату

Для захисту від шкідливої дії хімічних речовин необхідно дотримуватися правил техніки безпеки на фармацевтичному виробництві. Ефективним захистом людини від шкідливих домішок та речовин у повітрі являється раціональна вентиляція, якою обладнуються всі цехи підприємства. У якості додаткового профілактичного заходу використовують засоби індивідуального захисту [36]. Основним методом захисту працюючих від впливу пилу є дотримання установлених гранично допустимих концентрацій (ГДК). При неможливості дотримання ГДК користуються організаційними, медико-профілактичними та технічними заходами й засобами захисту

працюючих. Для уникнення шкідливого впливу хімічних речовин на організм, потрібно дотримуватися таких заходів з охорони праці [37]:

1. перед початком роботи проводити обов'язковий інструктаж на кожному робочому місці;
2. спостерігати за повною герметичністю систем та підсистем виробництва;
3. систематичний нагляд за роботою вентиляційних систем;
4. роботи проводити в спеціальному одязі та спеціальному взутті з обов'язковим використанням засобів індивідуального захисту відповідно до класу чистоти кімнати;
5. контроль за дотриманням вимог нормативних документів;
6. нагляд за обладнанням підвищеної небезпеки;
7. всі робочі місця забезпечити необхідною кількістю води та нейтралізуючих речовин.

До організаційних заходів відносяться: обмеження мінімального віку працюючих (20 років) в умовах, що характеризуються підвищеною запиленістю повітря; введення скороченого робочого дня; додаткові відпустки, більш ранній вихід на пенсію. Серед медико-профілактичних заходів є необхідним контроль за станом здоров'я працюючих при вступі й під час роботи. Це виконується шляхом періодичних медичних оглядів [36].

Заборонено використовувати на роботі, пов'язаною з підвищеною запиленістю повітря, персонал з хронічним захворюванням органів дихання, серцевосудинної системи. Медичні огляди повинні проводитися 1 раз у 12 або 24 місяці.

Всі роботи з їдкими, отруйними, легкозаймистими й вибухонебезпечними речовинами проводяться в ізольованих і забезпечених належною вентиляцією приміщеннях або у витяжних шафах. Не допускається використання хімічного посуду для харчових цілей та не дозволяється пробувати на смак чи нюхати невідомі речовини на підприємстві [37,36].

Для забезпечення допустимих параметрів шуму передбачено:

- Встановлення перегородок, які можуть ізолювати звук.
- Використання захисних кожухів та екранів.
- Вчасна заміна зношених деталей обладнання, яке може створювати шум.

Найбільш шумні цехи виробництва розташовані в окремих приміщеннях, що відділені від основних виробничих підрозділів стінами, які виготовлені зі звукопоглинаючих матеріалів. Працівники, що працюють в шумних приміщеннях, повинні бути споряджені засобами індивідуального захисту, а саме навушниками, згідно з ГОСТ 12.1.050-86 [38].

Причини пожеж на фармацевтичному виробництві:

- неправильний пристрій, порушення режиму роботи систем опалення, вентиляції;
- несправність або перевантаження електричних мереж;
- іскроутворення статичної електрики;
- самозаймання речовин і матеріалів при неправильному збереженні;
- необережне поводження з вогнем;

Всі працівники підприємства повинні отримати знаннями та навички про властивості реактивів, які використовують для роботи, а також знати їх вибухо та пожежонебезпечні властивості.

У виробничому приміщенні повинні знаходитись засоби пожежогасіння: ручний вогнегасник, вода, пісок. Відповідальний за протипожежний стан службових приміщень призначається наказом керівником установи.

Після закінчення роботи потрібно зробити прибирання на робочому місці, вимкнути усі електроприлади, вентиляцію вимкнути не раніше ніж через 20 хвилин після закінчення роботи [39].

Для попередження виникнення пожежі в лабораторії забороняється: палити у виробничих приміщеннях; залишати та зберігати папір, спирт та інші легкозаймисті речовини та матеріали на шафах поблизу палаючих пальників, електричних проводів і приладів; проносити та зберігати легкозаймисті, вибухові та вогнебезпечні речовини без дотримання правил безпеки; залишати включені електроприлади, електричне освітлення, запалені газові пальники, коли не має нагляду [37-38].

При виникненні пожеж рекомендовано такі дії: негайно повідомити пожежну охорону за телефоном «101», вказати при цьому адресу, кількість поверхів, місце пожежі, наявність людей, а також своє прізвище; повідомити про виникнення пожежі адміністрацію, дирекцію та охорону; вивести людей з небезпечної зони; вжити заходи щодо локалізації пожежі; по можливості вжити заходи щодо гасіння пожежі.

Після прибуття на пожежу, пожежних підрозділів, необхідно забезпечити безперешкодний доступ до місця загорання для того, щоб спеціалісти локалізували небезпечну ситуацію на даному підприємстві

## РОЗДІЛ 5 СТАРТАП ПРОЕКТ

### 5.1 Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності

Темою економічної частини магістерської дисертації є «Комерціалізація ідеї через стартап-проект». Матеріали розробки стартап-проекту систематизовано і представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	Впровадження виробництва комбінованого препарату на основі антибіотиків бацитрацину та неоміцину. Вдосконалення виробництва антибіотику бацитрацину завдяки використанню сучасних продуцентів
2. Наявність аналогів або прототипів	Аналоги комбінованого препарату на основі бацитрацину та неоміцину випускаються в Україні та за кордоном
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Потреба в антибактеріальних поверхневої дії для лікування та профілактики інфекційних запалень
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Технологія розроблена та пропонується до впровадження на виробництві
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5. Фармацевтичні препарати
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	Секція С «Переробна промисловість» Розділ 21.10 «Виробництво основних фармацевтичних продуктів»
7. Очікувана потужність стартапу	Середнє підприємство
8. За масштабом виробництва	Серійне
9. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільне

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ

Арк.  
62

Показник	Характеристика
10. За ресурсами, що споживатимуться	Матеріаломістке
11. За чисельністю персоналу	Мале
12. Органи управління при реалізації стартапу	Національні
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих.	- м. Київ; - м. Київ; - Україна; - вітчизняні та закордонні
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Виробництво
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Зменшення собівартості продукції та збільшення попиту на даний антибіотик, завдяки встановленню доступних цін на продукцію
16. Бізнес-модель стартапу	Бізнес для бізнесу: B2B
17. Конкуренти вітчизняні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна. Препарат – Неоміцин Плюс, мазь в тубах по 20г – вартість – 95 грн/упак. Конкурентні переваги – ціна.
18. Конкуренти іноземні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія. Препарат Банеоцин, мазь в тубах по 20г – вартість – 110 грн/упак. Конкурентні переваги – якість.

Показник	Характеристика
19. Ключові фактори успіху стартапу	Висока якість продукту та нижча ціна, в порівнянні з конкурентними аналогами
20. Споживачі на етапі впровадження	Лікарняні та аптечні заклади
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	84 000 туб на рік
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	58 015 туб на рік
23. Споживачі на етапі розвитку	Лікарняні установи
24. Споживачі на етапі зрілості	Лікарняні установи, аптечні пункти
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	102,5 грн/упаковку
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	48,77 %
27. Капіталовкладення в проект	3 317 834 грн
28. Період повернення капіталовкладень у проект	1,2 років
29. Джерела фінансування	Національні
30. Основні компоненти продукції стартапу	Комбінована мазь бацитрацину та неоміцину 250M:5000M
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки	Xi'an Sgonek Biological Technology Co,Ltd, China, Shanghai Biochemical Co., Ltd., China Shanghai Yuyan Machinery Equipment Co., Ltd. China



Показник	Характеристика
32. Планове місце реалізації результату розробки	Територія України
33. Наявність посередників при реалізації	Аптечні пункти
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Стимулювання збуту, реклама

## 5.2 Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Для визначення чинників, що сприяють досягненню цілей, та чинників, які можуть обмежити можливість досягнення цілей, проводиться аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища, представлений у вигляді таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

Показник	Загрози	Можливості
<i>Економіка</i>		
1. Стабільність валюти		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Збільшення прибутків компанії ;</li> <li>- Забезпечення стабільної ціни на продукцію</li> </ul>
2. Поява конкурентів на ринку	- Скорочення попиту на продукт	- Впровадження у виробництво нових технологій, завдяки чому можна отримати перевагу над новими конкурентами

Показник	Загрози	Можливості
3. Інфляція	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зменшення рівня прибутку компанії;</li> <li>- необхідність збільшення витрат на сировину і матеріали для виробництва</li> </ul>	
4. Закриття деяких ринків збуту	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зменшення рівня продажів;</li> <li>- Зниження прибутків компанії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Можливість почати більш вигідну співпрацю з новими організаціями</li> </ul>
5. Стабільність фармацевтичної промисловості	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зростання конкурентів та, відповідно, випуску конкурентного продукту</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стабільний розвиток підприємства;</li> <li>- Збільшення прибутку компанії</li> </ul>
<i>Політика</i>		
1. Внесення змін до процесу реєстрації антибіотичних речовин	<ul style="list-style-type: none"> <li>- При ускладненні процесу реєстрації антибіотиків є загроза збільшення витрат на дану процедуру</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Полегшення процедури реєстрації дозволить зменшити час та грошові витрати на процес реєстрації</li> </ul>
2. Інформованість населення про загрозу інфекційних хвороб	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Недостатня проінформованість населення сприяє зменшенню попиту на продукцію;</li> <li>- Зменшення прибутку підприємства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Належне інформування населення сприяє збільшенню попиту на продукцію;</li> <li>- Збільшення прибутку підприємства</li> </ul>

Показник	Загрози	Можливості
<i>Науково - технічний прогрес</i>		
1. Поява на ринку нового технологічного обладнання	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Необхідність великих додаткових затрат на оновлення обладнання;</li> <li>- Потреба у додатковому навчанні персоналу для роботи з новими технологіями на виробництві</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Можливість покращити якість продукту, завдяки впровадженню нових технологій на виробництві;</li> <li>- Збільшення прибутку компанії завдяки кращому попиту на продукцію, виготовлену за оновленою технологією</li> </ul>
2. Інноваційні наукові відкриття у сфері фармацевтичного виробництва	- Необхідність перегляду технологій, які використовуються на даний період роботи та впровадження новий технологій, що потребує великих додаткових затрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Можливість виходу виробництва на більший ринок завдяки використанню новітніх технологій;</li> <li>- Збільшення попиту на продукцію, отриману за новою технологією;</li> <li>- Збільшення прибутку компанії</li> </ul>
3. Поява нових, більш ефективних аналогів антибіотиків бацитрацину та неоміцину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зменшення продажів продукту;</li> <li>- Зменшення рівня прибутку компанії</li> </ul>	- Можливість вдосконалення власного виробництва, шляхом впровадження нових технологій для збільшення ефективності продукту

Показник	Загрози	Можливості
<i>Культура</i>		
1. Збільшення рівня освіти	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Професійне зростання підприємств-конкурентів, за рахунок збільшення рівня освіти у працівників;</li> <li>- Зменшення прибутку підприємства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Працівникам легко освоювати та впроваджувати нові технології;</li> <li>- Покращення трудової дисципліни;</li> <li>- Збільшення об'ємів виробництва;</li> <li>- Збільшення прибутку компанії</li> </ul>
<i>Демографія</i>		
1. Зміни в кількості населення	- За рахунок погіршення демографічної ситуації відбувається зменшення прибутку компанії	- При позитивних змінах демографічного стану збільшується рівень прибутку компанії

Факторами зовнішнього середовища є конкуренти, постачальники, посередники та споживачі. Аналіз факторів зовнішнього середовища наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Конкуренти	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стимул до регулярного вдосконалення технологій та обладнання.</li> <li>- Можливість обміну досвідом, який можна направити на розвиток виробництва</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зменшення попиту на продукт, оскільки на ринку наявні й препарати конкурентів.</li> <li>- Загроза витоку конфіденційних даних за межі підприємства та потрапляння до конкурентів.</li> <li>- Існує імовірність переманювання кадрів конкурентами</li> </ul>
Постачальники	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Можливість закупки якісної сировини для виробництва.</li> <li>- Можливість співпраці з новими компаніями – постачальниками на ринку.</li> <li>- При збільшенні кількості вітчизняних постачальників можна зменшити витрати на транспортування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Внаслідок нестабільності економіки країни є імовірність значного зростання цін на сировину.</li> <li>- Відсутність достатньої розвиненості вітчизняних компаній-постачальників, через що потрібної сировини може не бути і виникає необхідність замовляти імпорту сировину, ціна якої значно вища, ніж на вітчизняну</li> </ul>

Фактор	Переваги	Недоліки
Посередники	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Полегшення процесу поширення продукції серед населення.</li> <li>- Наявність реклами, яка сприяє зростанню попиту на продукцію і, відповідно, збільшенню продажів</li> </ul>	-Необхідність здійснення додаткових витрати на послуги посередництва
Споживачі	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Попит споживачів на продукт та врахування їхніх вподобань, шляхом опитування, стимулює до постійного вдосконалення у виробництві для отримання ще більш якісного продукту</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Необхідність постійної заохочуючої реклами для збільшення попиту споживачів саме на наш продукт серед продуктів конкурентів.</li> <li>- При наявності економічних проблем, а саме – зниження рівня заробітних плат, підприємство отримує менший прибуток та несе збитки</li> <li>- Необхідність у проведенні регулярних опитувань споживачів з метою визначення їхніх вподобань</li> </ul>

Провівши аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища, можемо сформулювати перелік зацікавлених сторін з метою визначення потенційних загроз у процесі впровадження розробки та при формуванні ризиків стартап-проекту (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
<i>Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища</i>			
Виробник	Прямий вплив на впровадження у виробництво стартап-проекту	Високий рівень зацікавленості у впровадженні у виробництво нових препаратів, які сприятимуть збільшенню обсягу продуктового портфелю	50%
Постачальник	Забезпечує виробника необхідними сировиною та матеріалами	Високий рівень зацікавленості у стабільній закупці сировини виробником	10%
Споживачі	Забезпечують рівень продажів продукту	Зацікавленість серед людей з інфекційними захворюваннями. Зацікавленість у належній якості та доступній ціні на продукцію	5%

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Посередники	Забезпечують поширення продукту серед населення. Сприяють збільшенню попиту на продукцію, завдяки якісній рекламі	Зацікавлені у збільшенні попиту на продукцію для подальшої співпраці з виробництвом	10%
<i>Зовнішнє середовище</i>			
Політичні структури	Забезпечують законодавче оформлення та регулювання виробництва. Забезпечення належного проходження реєстрації лікарського засобу	Високий рівень зацікавленості у виготовленні продукції високої якості	5%
Суб'єкти економічного середовища	Банки надають кредитні кошти	Зацікавлені в збільшенні прибутку	5%
Власники географічних об'єктів	Не беруть участі в реалізації стартап-проекту, тому не впливають на його розвиток		



Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти демографії	Впливають на попит на продукцію серед населення	Зацікавлені в належній якості продукту	5%
Суб'єкти культурного середовища	Впливають на попит на продукцію серед населення	Зацікавлені в належній якості продукту	5%
Суб'єкти НТП	Забезпечують впровадження нових технологій на підприємстві	Зацікавлені у впровадженні своїх досягнень у виробництво	5%

Проаналізувавши рівень зацікавленості сторін у реалізації стартап-проекту, можемо зробити висновок, що найбільший вплив на впровадження стартап-проекту у виробництво мають виробник, постачальник та посередник.

Для реалізації проекту важливе значення має також внутрішнє середовище підприємства, тобто його організація, технологічні особливості діяльності, забезпеченість основними та оборотними засобами, кількістю та рівнем освіти кадрів та інше.

Для визначення сильних сторін, які будуть сприяти забезпеченню розробки та слабких сторін, які можуть стати перешкодою при впровадженні стартап-проекту, необхідно провести аналіз внутрішнього середовища підприємства з визначенням його переваг та недоліків. Аналіз представлений у таблиці 5.5.

**Таблиця 5.5 Переваги і недоліки внутрішнього середовища стартап-проєкту**

	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
Організаційна структура та управління	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рациональна структура організації підприємства.</li> <li>- Висококваліфіковані працівники</li> <li>- Невелика чисельність персоналу, що дозволяє краще організувати та дисциплінувати персонал.</li> <li>- Немає великої плинності кадрів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Недостатньо досвідчені працівники, які працюють на фармацевтичному підприємстві вперше.</li> <li>- Процедура прийняття управлінських рішень є досить тривалим процесом.</li> </ul>
Виробництво	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Високий рівень технологічної забезпеченості.</li> <li>- Можливість здійснення розширення виробничих потужностей.</li> <li>- Виробництво продукту високої якості.</li> <li>- Наявність ефективної системи контролю якості.</li> <li>- Хороша матеріальна база.</li> <li>- Готовність до оновлення виробництва для вдосконалення якості вихідного продукту та впровадження нових технологій виробництва.</li> <li>- Зручне розташування підприємства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Використання на виробництві недостатньо ефективного або застарілого обладнання.</li> <li>- Недостатній рівень автоматизації обладнання.</li> <li>- Відсутність технічної бази для впровадження повного циклу виробництва</li> </ul>

	Переваги	Недоліки
Персонал	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Висококваліфікований персонал з вищою освітою</li> <li>- Невисока плинність кваліфікованих кадрів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Відсутність достатньої зацікавленості персоналу в роботі.</li> <li>- Неналежна мотивація працівників</li> </ul>
Маркетинг	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ефективні канали просування.</li> <li>- Цінові переваги на ринку.</li> <li>- Наявність впізнаваної торгової марки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Високі витрати на рекламне забезпечення.</li> <li>- Наявність конкуренції на ринку</li> </ul>
Фінанси	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Наявність стабільного прибутку підприємства.</li> <li>- Достатні фінансові ресурси</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Витрати на впровадження технологій виробництва</li> </ul>
Забезпеченість основними та оборотними засобами	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Забезпеченість достатньою кількістю обладнання.</li> <li>- Забезпеченість сировиною та допоміжними матеріалами для виробництва</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Відсутність виробничого обладнання для культивування</li> </ul>

З проведеного аналізу бачимо, що, перш за все, необхідно провести певні зміни в організаційній структурі та у виробництві, а саме: забезпечити належне навчання персоналу, можливості для вдосконалення знань та мотивацію для роботи, встановити обладнання для впровадження повного циклу виробництва бацитрацину цинку та забезпечити його автоматизацію. виправивши наявні недоліки, підприємство матиме змогу закріпити ринкові позиції та забезпечити населення продукцією високої якості.

Проаналізувавши зовнішнє, зовнішнє оперативне та внутрішнє середовище, можемо конкретизувати, що об'єктом стартап-проекту є впровадження виробництва комбінованого препарату бацитрацину та неоміцину, з повним циклом отримання бацитрацину цинку, що дасть змогу, за рахунок використання сучасних технологій виробництва, забезпечити доступну ціну на антибіотик.

### 5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

На підставі аналізу факторів зовнішнього та зовнішнього оперативного середовищ, проведемо визначення ключових факторів успіху ідеї. Для цього використаємо діаграму Шонфільда. Визначимо основні характеристики комбінованої мазі бацитрацину та неоміцину 250М/5000М.

- Ціна;
- Упаковка;
- Ефективність
- Дотримання вимог нормативно-технічної документації

Оцінювання показників представлено в таблиці 5. 6.

Таблиця 5.6 Оцінка характеристик продукту

Характеристи ка	Коефіцієнт вагомості характеристи к	Оцінка характеристик		
		Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
Ціна	0,2	4	5	3
Упаковка	0,1	5	3	4
Ефективність	0,4	4	4	5
Дотримання вимог нормативно- технічної документації	0,3	5	4	5

Далі визначаємо бальну оцінку з урахуванням коефіцієнту вагомості кожної характеристики для нашої продукції і для конкурентів. Представляємо її вигляді таблиці:

Характеристика	Бальна оцінка характеристик		
	Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
1. Ціна	0,8	1	0,6
2. Упаковка	0,5	0,3	0,4
3. Ефективність	1,6	1,6	2
4. Дотримання вимог нормативно-технічної документації	1,5	1,2	1,5

На підставі отриманих бальних оцінок будуюмо графік, представлений на рисунку 5.1.

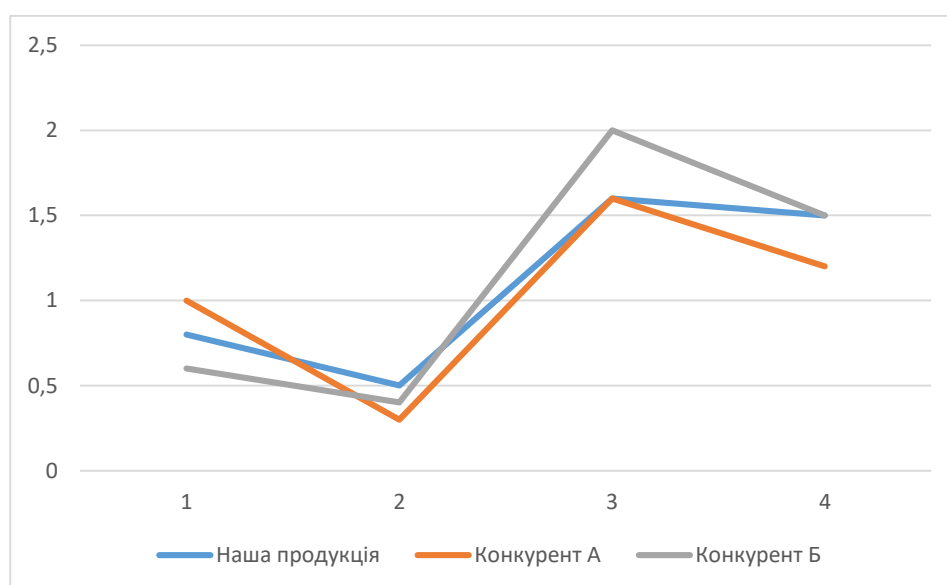


Рисунок 5.1. Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами

Провівши порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами, бачимо, що сильною стороною нашої продукції є упаковка, за рахунок пізнаваності компанії на ринку України, ознаки, які знаходяться на

одному рівні з певними конкурентами - відповідність вимогам нормативно-технічних документів та середній показник по ціні. Слабкою стороною нашого препарату є ефективність. Базуючись на отриманих даних можемо сформулювати можливий варіант розвитку інноваційної ідеї та визначити перспективний напрям її розвитку у вигляді таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 Варіант розвитку ідеї стартапу

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
1. Виробництво продукції високої якості для державних лікарняних установ	Завдяки встановленню обладнання та впровадження виробничих технологій можемо забезпечити стабільний випуск вдосконаленого продукту для реалізації у лікарняних установах
2. Вихід продукції на іноземний ринок	Впровадження нових технологій дозволяє отримувати антибіотик вищої якості, що робить продукцію більш привабливою для іноземних споживачів

#### 5.4 Визначення потенційних споживачів

У таблиці 5.8 наведено класифікацію потенційних споживачів продукту. Споживачами комбінованого препарату мазі антибіотиків бацитрацину та неоміцину є лікарняні та аптечні установи. Аналіз здійснюється з врахуванням специфіки продукту, товарів та технологій.

Таблиця 5.8 Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
<b>1. Юридична особа</b>	
1. Форма власності	Приватні, державні

Критерій	Значення
2. КВЕД	Секція Q «Охорона здоров'я на надання соціальної допомоги»,  Група 86.10 «Діяльність лікарняних закладів»;  Група 86.90 «Інша діяльність у сфері охорони здоров'я»
3. За потужністю	Малі, середні, великі
4. За масштабом виробництва	Серійні, масові
5. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільні, багатoproфільні
6. За ресурсами, що споживаються	Матеріаломісткі, працемісткі
7. За чисельністю персоналу	Малі, середні, великі
8. За сферою діяльності	Невиробничі, комерційні, некомерційні
9. За приналежністю капіталу і контролю	Національні
10. За географічним розташуванням	Територія України
11. За віддаленістю органів управління	Національні
12. За характером господарської діяльності	Заклади охорони здоров'я
13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні, філії
14. За часткою іноземного капіталу	З іноземними інвестиціями більше 10%
15. За формуванням статутного капіталу	Корпоративні
16. За організацією виробничих процесів	Безперервні
17. За роботою протягом року	Позасезонні

Критерій	Значення
18. За географічним розташуванням на території України	Київська, Львівська, Харківська, Одеська
19. За наявністю вільних ОбЗ	Наявні
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи:  - Регіон  - Чисельність населення  - Динаміка росту регіону  - Структура регіону  - Правові обмеження торгівлі	  - Київська, Львівська, Харківська, Одеська області  - 9,4 млн осіб  - Зменшення кількості населення  - Великі та малі міста  - Необхідний сертифікат на лікарський засіб
<b>2. Фізична особа</b>	
1. Вік	Будь-який вік
2. За платоспроможністю	До 92грн / упаковка
3. За соціальним рівнем споживачів	Малозабезпечені споживачі, рівень заробітної плати – від 5000 грн
4. За способом життя	Різноманітний спосіб життя, різні звички, традиції та стереотипи поведінки
5. Тип особистості споживачів	Будь-який із типів особистості (традиціоналіст, ідеаліст, фрустрант, реаліст, гедоніст)



Критерій	Значення
6. За ставленням до товару - Мотивація придбання  - Пошук вигоди  - Ставлення до товару  - Інформованість про товар  - Інтенсивність споживання товару	- Інфекційне зараження, яке потребує лікування  - Профілактика захворювання  - Нейтральне  - Повна інформованість  - Одноразова (на курс лікування)
7. За сімейними цінностями	Будь-який склад сім'ї, життєвий цикл сім'ї та традиції
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі	5000 грн / 92 грн
9. За інтенсивністю споживання товару	Разове придбання
10. За інформованістю	Самоосвіта, ЗМІ, спеціальні джерела

Після проведення опитування перспективних груп споживачів у вигляді анкетування, виявлено, що найбільш зацікавленими у купівлі препарату на основі антибіотиків бацитрацину та неоміцину є лікарні, аптеки та фізичні особи – споживачі. Дані, отримані в результаті опитування систематизовано у вигляді таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 Основні групи потенційних споживачів

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які задовольняє продукт
1. Районні та міські лікарні	Продукт дозволяє проводити лікування та профілактику інфекційних заражень під наглядом лікарів у людей, що мають пошкодження верхнього епітелію

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які задовольняє продукт
2. Аптечні пункти	Продукт забезпечує поширення лікарського засобу серед населення
3. Хворі споживачі	Продукт забезпечує належне лікування та профілактику людей з інфекційними захворюваннями за доступною ціною
<b>Відкоригована ідея стартап-проекту</b>	
Впровадження виробництва комбінованого препарату бацитрацину та неоміцину у кількостях, достатніх для забезпечення населення України якісним продуктом за доступною ціною	

Також, можемо обрати модель інноваційної діяльності для даного стартап-проекту – B2B (бізнес для бізнесу).

Для визначення характерних особливостей провідного потенційного клієнта – міські лікарні, формуємо паспорт клієнта (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 Паспорт потенційного клієнта

Характеристика	Значення
Організаційно-правова форма	Заклади охорони здоров'я
Класифікація	
- за потужністю	- середні, великі
- за чисельністю персоналу	- середні, великі
- за обсягом виробництва	- середні, великі
- за сезонністю виробництва	- позасезонні
Розташування	м.Київ, м.Львів, м.Харків, м.Одеса

Характеристика	Значення
Вид продукту, який потрібен даному споживачеві	Мазь на основі бацитрацину та неоміксину в тубах по 20г.
Призначення придбаної розробки	Лікування та профілактика бактеріальних інфекцій шкіри, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмів
Кваліфікація персоналу підприємства	Висококваліфіковані працівники, обізнані в сфері лікування бактеріальних інфекцій.
Потенційний обсяг споживання розробки	Серія

Згідно з плановим річним обсягом випуску мазі на основі бацитрацину та неоміксину, який становить 84 000 туб на рік, сформуємо плановий обсяг виробництва бацитрацину та неоміксину, мазі в тубах по 20 г. за місяцями (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 Запланований обсяг реалізації стартап-продукту

	Січень, 2020	Лютий, 2020	Березень, 2020	Квітень, 2020	Травень, 2020	Червень, 2020	Липень, 2020	Серпень, 2020	Вересень, 2020	Жовтень, 2020	Листопад, 2020	Грудень, 2020
Запланований обсяг, шт. туб	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000	7 000

## 5.5 Ціна інноваційної пропозиції на ринку

Таблиця 5.12

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи	
	Кількість, од	Ціна, грн/од	Кількість, од	Ціна, грн/од
Бацитрацину та неоміцину, мазь в тубах по 20 г	84 000	92		95

### 1. Розрахунок ціни продукції витратним методом.

Для цього методу розрахунку ціна включає в себе 3% від собівартості, що є мінімальним рівнем рентабельності. Очікувану собівартість стартап-продукту встановимо на рівні 76 грн.

$$Ц = С + \text{фіксований відсоток прибутку (від собівартості)} \left[ \frac{\text{грн}}{\text{од}} \right], \quad (5.1)$$

де Ц – прогнозована ціна, товару

С – розрахована автором ідеї очікувана собівартість товару, грн/од.

$$Ц = 76 + 3\% \cdot 76 = 78,28 \text{ (грн/од)}$$

Така ціна на продукт зможе покрити витрати на виробництво, однак не принесе достатнього прибутку, що не може задовольнити нас у повній мірі.

### 2. Розрахунок ціни продукції агрегатним методом.

Розрахуємо лікарський засіб з урахуванням вартості складових її частин, доступних на ринку: субстанція бацитрацину цинку (1,2 грн), субстанція неоміцину сульфату (0,13 грн), ланолін (0,47 грн), парафін м'який білий (0,06 грн), вода очищена (1,2 грн), олія мінеральна (0,14 грн), туба з ковпачком (3,6 грн), інструкція (0,4 грн), упаковка (1,3 грн).

$$Ц = Ц_1 + Ц_2 \dots \dots + Ц_i, \text{ [грн/од]}, \quad (5.2)$$

де Ц – ціна ідеї, технології, розробки, за якою автор пропонуватиме її на ринку, грн/од.;

$C_i$  – ціна і-того компоненту багатокомпонентного товару, грн/од.

$$C = 1,2 + 0,13 + 0,47 + 0,06 + 1,2 + 0,14 + 3,6 + 0,4 + 1,3 = 8,5 \text{ (грн/од.)}$$

### 3. Параметричний метод.

Враховує вагомість якісних матеріалів товару і оцінку цих параметрів споживачем:

$$C_{\text{нovoї моделі}} = C_{\text{базової моделі}} \times \frac{\text{Балова оцінка нової моделі}}{\text{Балова оцінка базової моделі}}, [\text{грн/од.}], \quad (5.3)$$

Де  $C_{\text{нovoї моделі}}$  – ціна ідеї, технології, розробки, за якою автор пропонуватиме її на ринку, грн/од.,  $C_{\text{базової моделі}}$  – ціна прототипу, аналогу, які вже існують на ринку, грн/од.

Ціну розрахуємо на основі продукту-аналогу підприємства з ціною 95 грн/од та представимо у таблиці 5.13.

Таблиця 5.13 Розрахунок ціни стартап-проекту параметричним методом

Продукт	Параметри						Ціна, грн
	1		2		3		
	Бали	Коефіцієнт вагомості	Бали	Коефіцієнт вагомості	Бали	Коефіцієнт вагомості	
Аналог	75	0,3	30	0,2	70	0,45	95
Новий	80	0,3	35	0,2	70	0,45	98,75

Розрахуємо ціну нового продукту на наступною формулою:

$$C_n = C_b \cdot \frac{B_n}{B_b}, [\text{грн/од}] , \quad (5.4)$$

де  $C_n$  – ціна нової моделі, ідеї, технології, розробки, за якою автор пропонуватиме її на ринку, грн/од.,  $C_b$  – ціна базової моделі - прототипу, аналогу, які вже існують на ринку, грн/од.,  $B_n$  – балова оцінка нової моделі – експертна оцінка характеристик нової ідеї, технології, методики; виставляється з урахуванням коефіцієнту вагомості даної характеристики у переліку ключових характеристик товару,

$B_6$  – балова оцінка базової моделі – експертна оцінка характеристик аналогу, прототипу, які вже існують на ринку з урахуванням коефіцієнту вагомості даної характеристики у переліку ключових характеристик товару.

$$\begin{aligned} C_{\text{нovoї моделі}} &= 95 \cdot \frac{80 \cdot 0,4 + 35 \cdot 0,2 + 70 \cdot 0,45}{75 \cdot 0,3 + 30 \cdot 0,2 + 70 \cdot 0,45} = 95 \cdot \frac{70,5}{60} \\ &= 111,63 \text{ (грн/од)} \end{aligned}$$

Розрахована ціна антибіотику є занадто великою, та не задовольнить споживачів.

#### 4. Метод на основі аналізу точки беззбитковості.

При такому методі розрахунку прибуток підприємства порівнюють до 0, тоді ціна дорівнюватиме очікуваній собівартості і визначатиметься як:

$$C = C_{\text{од}} = 76 \text{ (грн/од)} \quad (5.5)$$

Хоча ціна повністю покриває виробництво, але не приносить жодного прибутку, тому такий метод є не вигідним і не може використовуватися.

#### 5. Метод ціноутворення на основі поточних цін або конкурентний метод.

Залежно від цін продуктів-аналогів, які є прийнятними для споживачі, розраховуємо ціну на продукт:

$$C = \frac{C_{k1} + C_{k2}}{2} = \frac{95 + 110}{2} = 102,5 \text{ (грн/од)} \quad (5.6)$$

Розраховану ціну можемо вважати найкращою, оскільки вона повністю покриває витрати на виробництва та принесе прибуток.

Відпускна ціна продукту без врахування торгової надбавки (не більше 12% для лікарських засобів) становить:

$$C_{\text{відп.}} = 102,5 - (102,5 \cdot 0,12) = 90,2 \text{ (грн)} \quad (5.7)$$

Ціна виробника без врахування ПДВ (для лікарських засобів 7%):

$$C_{\text{вир}} = 90,2 - (90,2 \cdot 0,07) = 83,89 \text{ (грн)} \quad (5.8)$$

Ціна виробника включає прибуток підприємства та собівартість виробництва. Мінімальний прибуток підприємства встановлюємо на рівні 15% на 1 ампулу антибіотику, тоді собівартість продукції буде становити:

$$C_{\text{од}} = 83,89 - (83,89 \cdot 0,15) = 71,31 \text{ (грн)} \quad (5.9)$$

Обсяг виробництва комбінованого препарату мазі становить – 84 000 упак/рік, звідси верхня межа собівартості становить:

$$C = 71.31 \cdot 84\,000 = 5\,990\,040 \text{ (грн)} \quad (5.10)$$

Складемо калькуляцію з урахуванням етапів розробки і впровадження, реалізації стартап-проекту (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 Калькуляція собівартості стартап-продукту

№ п/п	Етап розробки / елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник
1	Етап розробки ідеї	10%	599 004
2	Етап дослідження	35%	2 096 514
3	Етап впровадження	55%	3 294 522

На основі калькуляції можемо визначити показники основних (табл. 5.15, табл. 5.16) та оборотних засобів проекту (табл. 5.17, табл. 5.18).

Таблиця 5.15 Забезпеченість проекту основними засобами (ОЗ)

Місце ОЗ у технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ, грн	Плановий період експлуатації, років	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування придбання
1	2	3	4	5	6
Стадія допоміжних	Установка для підготовки води очищеної	225 000	10	«Aquaфинn»	
	Збірники	17 000	5	«ПРОМВИТ»	

## Продовження таблиці 5.15

1	2	3	4	5	6
	Біореактор для культивуванн я	1 560 000	5	Shanghai Biochemical Co., Ltd.	
Основний технологічний процес	Екстрактор	224 000	5	Shanghai Yuyan Machinery Equipment Co., Ltd.	Фінансові інвестиції, прибуток
	Вакуум- змішувач гомогенізатор	338 000	5	«Olsa»	
	Тубонаповню вальна машина	280 000	5	«Colibri»	
	Автомат для складання проспектів	120 000	10	«GUK»	
Всього:		2 764 000		<b>Амортизаційні відрахування:</b>	215 592

Таблиця 5.16 Амортизаційні відрахування підприємства

Назва об'єкту	Вартість, грн	Норма амортизації, %	Сума амортизації, грн/рік
1. Будівлі та споруди			
Споруда	1 410 000	5	70 500
2. Обладнання			
Інструменти	88 400	5	4 420
Інвентар виробничий і господарський	13 900	10	1 390
Всього:	1 512 300		76 310



Загальна сума амортизаційних відрахувань підприємства за рік становить 291 902 грн/рік.

В таблиці 5.17 представлена забезпеченість стартап-проекту оборотними фондами.

Таблиця 5.17 Забезпеченість проекту оборотними фондами

Група Об	Назва	Норма витрат на рік	Ціна, грн	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування
Сировина і матеріали	1. Бацитрацин цинку (ціна формується на основі вартості складових для виробничого культивування)	5,684 кг	962	АТ "Київмедпрепарат"	Отриманий підприємством прибуток, інвестиції
	2. Неоміксину сульфат	11,122 кг	12 456	Xi'an Sgonek Biological Technology Co,Ltd, China	
	3. Ланолін	117,6 кг	39 160	ООО «Химснабжение», Харків	
	4. Вода очищена	1 092 л	-	АТ «Київмедпрепарат»	
	5. Парафін білий м'який	100,8 кг	3 104	Merkur Vaseline, Німеччина	

Продовження таблиці 5.17

	6. Олія мінеральна	352,8 кг	11 855	Merkur Vaseline, Німеччина	
	7. Туби з ковпачками	84 000 шт	302 400	ООО «Тубний завод», Харків	
	8. Упаковка картонна	84 000 шт	109 200	Типографія nPrint	
	9. Інструкції	84 000 шт	33 600	Типографія nPrint	
	10. Етикетки групової тари	1 400 шт	280	Типографія nPrint	
	11. Картонні коробки	1 400 шт	6 860	Типографія nPrint	
Паливо	Паливо	23 000 л	579 000	Amic Energy	Отриманий підприємством прибуток, інвестиції
Електроенергія	Електроенергія	181 215 кВт/год	357 284,3	ПЕК Київські електромережі	
Водопостачання	Водопостачання	1 150 м³	74 250,7	ПрАТ «АК «Київводоканал»	
Теплова енергія	Теплова енергія	243,5 Гкал	343 420,5	КП «Київтеплоенерго»	
Всього:			1 352 732,5		

Забезпечення стартап-проекту трудовими ресурсами наведена в табл. 5.18. Загальна чисельність персоналу задіяних у виробництві препарату становить 27 осіб – адміністративно-технічний та виробничий персонал.

Таблиця 5.18 Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

№	Посада	Кваліфікація	К-сть працівників	Заробітня плата, грн		
				Працівника за місяць	Всього за місяць	Всього за рік
1	Начальник виробничого цеху	Висококваліфікований	1	16 000	16 000	192 000
2	Начальник відділу контролю якості (ВКЯ)	Висококваліфікований	1	16 000	16 000	192 000
3	Бухгалтер	Висококваліфікований	2	10 000	20 000	240 000
4	Інженер з обслуговування обладнання	Висококваліфікований	3	11 500	34 500	414 000
5	Інженер-технолог	Висококваліфікований	3	12 500	37 500	450 000
6	Лаборант ВКЯ	Висококваліфікований	3	10 000	30 000	360 000
7	Механік	Висококваліфікований	3	9 000	27 000	324 000
8	Мийник	Висококваліфікований	3	10 000	30 000	360 000
9	Електрик	Висококваліфікований	3	10 000	30 000	360 000
10	Прибиральник	Некваліфікований	3	6 000	18 000	216 000
11	Вантажник	Некваліфікований	2	6 000	12 000	144 000

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД.162.БМ-4 127.00.00 ПЗ

Арк.

91

12	Пакувальник-укладальник	Некваліфікований	2	6 000	12 000	144 000
Всього:					3 396 000	
Соціальні відрахування до пенсійного фонду (22%)					747 120	
ФОП <sub>заг.</sub>					4 143 120	

Користуючись методом точки беззбитковості, визначимо мінімальну кількість виробництва та порівняємо значення із запланованим річним випуском:

$$Q_{б/бз} = \frac{FC}{P - AVC} \quad (5.11)$$

Де  $Q_{б/бз}$  – мінімальна кількість продукції, яку необхідно виготовити, щоб досягти точки беззбитковості, шт.; FC- постійні витрати підприємства, грн; P – ціна продукції, грн; AVC – питомі зміни витрат, грн/шт.

Питомі змінні витрати визначимо за формулою:

$$AVC = \frac{VC}{Q} \quad (5.12)$$

Де VC – змінні витрати, грн.; Q – запланований випуск продукції, шт.

До змінних витрат належать сировина і матеріали, які використовуються для виробництва. Змінні витрати змінюються залежно від обсягу продукції. Вартість сировини і матеріалів стартап-проекту складає 1 352 732,5 грн., тоді питомі зміни витрат становитимуть:

$$AVC = \frac{1\,352\,732,5}{84\,000} = 16,10 \text{ (грн/уп)}$$

Постійні витрати підприємства включають в себе амортизаційні відрахування та ФОП<sub>заг</sub> і не змінюються при зміні обсягів продукції. Загальна сума постійних витрат складає 4 335 535 грн.

Тоді  $Q_{б/бз}$  з врахуванням обраної ціни (92 грн.) становитиме:

$$Q_{б/бз} = \frac{4\,403\,342}{92 - 16,10} = 58\,015 \text{ (шт.)}$$

Отже, з отриманих результатів бачимо, що за даної встановленої ціни та обсягу випуску продукції підприємство може досягти точки беззбитковості, а також отримати прибуток.

Розрахунок річної собівартості стартап-проекту наведено в таблиці 5.19.

Таблиця 5.19 Калькуляція річної собівартості виробництва стартап-проекту

№п/п	Назва показника	Вартість на рік, грн
1	Оборотні засоби	1 352 732,5
2	Амортизаційні відрахування	291 902
3	ФОП <sub>заг</sub>	4 143 120
4	Собівартість виробництва	5 787 754,5

Отже, собівартість виробництва комбінованого препарату антибіотиків бацитрацину та неоміцину для лікування та профілактики бактеріальних інфекційних захворювань у кількості 84 000 туб/рік становить 5 787 754,5 грн, що не перевищує, встановленого під час визначення ціни продукції, значення - 5 990 040 грн.

Собівартість на етапі розробки визначається як сума вартості сировини та штамів продуцентів (553 834 грн.), необхідної для проведення НДР і заробітної плати працівників залучених до етапу розробки (начальник виробничого цеху, начальник відділу якості, інженери технологи – 69 500 грн) та складає 623 334 грн.

Капіталовкладення складаються з вартості основних та оборотних засобів і становлять – 1 644 634,5 грн. Для повної оцінки вартісних показників стартап-проекту, розрахуємо його за техніко-економічними показниками (табл. 6.20).

Таблиця 5.20 Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниці виміру	Умовне позначення, формула розрахунку	Значення
1.Річний обсяг реалізації ідеї	Од.	В	84 000
2.Ціна на продукцію	Грн.	Ц	102,5
3.Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	Чсп	27
4.Середньорічний виробіток працівника	Од./особ у	ППс.р.=В/Чсп	3112
5.Капіталовкладення у проект	Грн	К=ОФ+ОбК	3 317 834
-всього	Грн./од		39,49
-на одиницю продукції			
6.Повна собівартість	Грн	С=А+ОбК	5 787 754,5
-всього			68,9
-на одиницю продукції	Грн./од		
7.Відосний прибуток	Грн./од	П=Ц-С	33,6
8. Рентабельність	%	$P=(П/С) \times 100$	48,77
9.Період повернення капіталовкладень	Років	$T_{пов}=К/П$	1,76
10.Фондовідача виробничих фондів	Грн./грн	$\Phi В=(Ц \times В)/О \Phi$	6,36

11.Фондоємність	Грн./грн.	ФС=1/ФВ	0,157
12.Коефіцієнт економічної ефективності		Е=П/К	0,85

### 5.6 Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту

Розробимо карту процесів (табл.5.21), де опишемо всі етапи, які проходить стартап-проект від ідеї до втілення.

Таблиця 5.21 Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат, грн
1	2	3	4	5
Розробка ідеї стартапу	<p>Проводиться аналіз літературних джерел, патентний пошук та аналіз патентів, наукових статей які стосуються новітніх технологій, які ми можемо впровадити на даному виробництві.</p> <p>Здійснюється пошук виробників обладнання, яке дозволить оптимізувати виробництво та зробити більш продуктивним.</p> <p>Створюється план виробництва, описують технологічні. Пошук постачальників сировини та матеріалів для виробництва</p>	Трудові ресурси (5 осіб)	1 місяць	69 500

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД.162.БМ-4 127.00.00 ПЗ

Арк.

95

Продовження таблиці 5.21

1	2	3	4	5
Реалізація ідеї	Закупівля обладнання, сировини та матеріалів. Проводиться навчання персоналу правильному проведенню технологічного процесу.  Проводять обрахунки потужностей виробництва перевірку повноти забезпечення необхідними ресурсами.  Описують стадію технологічного контролю виробництва для здійснення необхідної перевірки продукту на відповідність НТД.	Трудові ресурси (10 чоловік), сировина і матеріали, обладнання	4 місяці	1 983 858
Впровадження у виробництво	На даному етапі проводять встановлення нового обладнання, працівники приступають до виробництва та проводять усі етапи технологічного процесу. Здійснюють контроль та основних параметрів та ефективності в процесі виробництва. Здійснюють контроль отриманого продукту.	Сировина, матеріали, трудові ресурси (весь персонал)	3 місяців	6 684 538
Масова реалізація	Відбувається масивний випуск продукту, введення та реалізація лікарського засобу комбінованої мазі бацитрацину та неоміцину в тубах по 20 г.	Трудові ресурси, сировина і матеріали	4 місяці	14 322 764



На онові визначених етапів визначаємо відповідальних за реалізацію бізнес-процесів стартап-проекту (табл.6.22), визначаємо кадрові потреби на кожному з процесів.

Таблиця 5.22 Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції		Елементи										
	Начальник виробничого цеху	Начальник відділу контролю якості	Бухгалтер	Інженер з обладнання	Інженер-технолог	Лаборант відділу контролю якості	Механік	Мийник	Електрик	Вантажник	Прибиральник	Пакувальник
Патентний пошук та пошук статей	+	+		+	+							
Розробка основних технологічних процесів				+	+							
Пошук виробників, постачальників обладнання та сировини				+	+							
Аналіз ефективності обладнання				+	+		+					
Проведення технологічного процесу					+							
Обслуговування обладнання				+			+	+	+			
Оцінка ринку продажу			+									
Управління фінансами та персоналом	+	+	+									

Навчання персоналу	+	+										
Перевірка готового продукту на відповідність вимогам НТД						+						
Пакування та укладання готової продукції в коробки												+
Прибирання приміщень											+	
Відвантаження готового продукту										+		

### 5.7 Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Сформуємо основні ризики стартап-проекту відповідно до стадій реалізації у вигляді таблиці 5.23.

Таблиця 5.23 Ризики інноваційної розробки

Назва стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Розробка ідеї стартапу	Впровадження технології виробництва бацитрацину, та вдоконання наявної на виробництві технології завдяки заміні обладнання на більш продуктивне, що дозволяє покращити якість продукту. Пошук постачальників	Проблеми з пошуком вітчизняних постачальників та складний патентний пошук	Малокваліфікований персонал, неможливість забезпечити проведення якісних технологічних процесів у наявному обладнанні

## Продовження таблиці 5.23

Реалізація ідеї	Закупівля обладнання, підвищення кваліфікації, формування плану проведення контролю роботи на обладнанні та контролю продукту	Дороговартісне обладнання, витрати на навчання	Недостатньо кваліфікований персонал. Проблеми з експлуатацією.
Впровадження у виробництво	Проведення основних технологічних процесів на новому обладнанні, контроль продукції	Збої в постачанні сировини та її якості. Висока вартість обслуговування і ремонту обладнання	Необхідність ремонту обладнання через неналежну роботу, зношення устаткування, збільшення відходів
Масова реалізація	Реалізація на ринку, контроль якості продукції	Збільшення податків на лікарські засоби, поява кращого аналогу за більш доступною ціною	Необхідність ремонту обладнання, простої, погіршення умов у виробничих приміщеннях

У таблиці 5.24 розрахуємо імовірність настання ризиків та впливу на очікуваний результат і методи управління ризиками.

Таблиця 5.24 Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
<i>Зовнішні ризики</i>			
Товарний ризик	Відсутність доступних виробників сировини та матеріалів	2	3
Інформаційний ризик	Відсутність необхідної інформації стосовно технологічного процесу	2	3

Закупівельний ризик	Збої в постачанні сировини та матеріалів, постачання неякісних сировини та матеріалів	1	3
Інфляційний ризик	Інфляційні або кризові процеси в економіці	2	2
Податковий ризик	Зростання рівня державного оподаткування для лікарських засобів	2	3
Природно-економічний	Стихійне лихо	1	3
Інвестиційний	Зменшення інвестування у виробництво	1	2
Ринковий ризик	Зростання рівня конкуренції	2	1
	Зниження рівня купівельної спроможності споживачів	1	2
<i>Внутрішні ризики</i>			
Виробничий ризик	Недостатній рівень кваліфікації персоналу, що впливає на реалізацію проекту	1	2
	Неможливість обладнання забезпечити проведення певних технологічних процесів	1	3
	Погіршення якості продукту	2	3
	Невідповідність обладнання вимогам до проведення технологічних процесів	2	2
Майновий ризик	Погіршення стану будівлі підприємства	1	3
Організаційний ризик	Проблема з отриманням реєстраційних посвідчень	1	3

Після проведення аналізу ризиків та ймовірності їх настання визначаємо ризики, що знаходяться у червоній та жовтій зонах. Запропонуємо методи управління ними і представимо у вигляді таблиці 5.25.

Таблиця 5.25 План заходів з управління ризиками

Назва ризику	Назва методу управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання/ застосування методу	Очікувані результати від впровадження
Відсутність доступних виробників сировини та матеріалів	Пошук іноземних постачальників в сировини	Інженери - технологи	Постійно на етапі розробки стартап-проекту	Економічно вигідна та якісна сировина.
Відсутність необхідної інформації стосовно технологічного процесу	Пошук іноземних технологій			Впровадження у виробництво нових технологій для покращення якості продукту
Збої в постачанні сировини та матеріалів, постачання неякісних сировини та матеріалів	Створення запасу матеріалів та сировини на певний проміжок часу.  Розірвання договору з постачальника по неякісній сировини.	Начальник виробничого цеху, інженери-технологи	Періодичне оновлення запасу.  Належний вхідний контроль сировини і матеріалів	Виробництво забезпечене якісною сировиною та матеріалами, які постачають вчасно

Інфляційні або кризові процеси в економіці	Фінансовий аналіз, прогнозування, переоцінка ОЗ, ефективне управління активами	Начальник виробничого цеху, бухгалтер	Постійний аналіз	Виключення можливості знецінення доходів та активів підприємства, підтримання рівня собівартості та прибутку
Зростання рівня державного оподаткування для лікарських засобів	Зміни в системі оподаткування	Бухгалтер	Постійний аналіз для реалізації продукту	Товар в реалізації
Стихійне лихо	Створення страхового фонду для компенсації збитків та втрат	Бухгалтер	Використання у разі настання стихійного лиха	Можливість своєчасного відновлення пошкодженого майна
Зменшення інвестування у виробництво	Пошук можливих інвесторів	Начальник цеху, бухгалтер	Постійно при реалізації та виробництві	Можливість подальшого виготовлення продукції та отримання прибутку
Неможливість обладнання забезпечити проведення певних технологічних процесів	Вчасне проведення профілактичних оглядів та ремонту апаратів для попередження поломок	Інженер з обслуговування обладнання	Періодично під час виробництва	Можливість виготовлення продукції належної якості

Погіршення якості продукту	Ретельний контроль за всіма стадіями виробничого процесу. Виявлення стадій, на яких відбувається невідповідність вимогам та прийняття заходів для покращення якості продукту	Лаборант відділу якості, інженер-технолог, інженер з обслуговування обладнання	Під час виникнення більшого за нормований брак продукції	Якість продукту відповідає всім АНД,МКЯ, НТД, реєстраційному досьє
Не відповідність нового обладнання вимогам до проведення технологічних процесів	Проведення розрахунків щодо технологічних процесів на обладнанні, контроль правильності виконання процесів на даному обладнанні	Інженер-технолог, інженер з обслуговування обладнання	Під час виникнення невідповідностей	Обладнання виробництва відповідає вимогам для проведення технологічних процесів і забезпечення якості продукту
Погіршення стану будівлі підприємства	Контроль за станом Обладнання та будівлі, своєчасне проведення ремонтів	Інженери з техніки безпеки	Згідно з графіком проведення ремонтів або під час виникнення проблем	Зменшення імовірності руйнування будівлі

Проблема з отриманням реєстраційних посвідчень	Внесення змін до реєстраційних посвідчень, вчасне подання заявок до Державної лікарської служби України, виконання всіх угод та своєчасна оплата	Начальник виробничого цеху	Згідно з графіком проведення перевірок, аудитів та необхідності внесення змін	Вчасне отримання нових сертифікатів або подовження існуючих
--	--	----------------------------	---	---

### 5.8. Висновки

Під час виконання даного стартап-проекту було розглянуто можливість комерціалізації ідеї щодо вдосконалення та впровадження технології виробництва лікарського засобу Бацитрацину та неоміцину, мазі в тубах по 20г, з повним циклом виробництва діючої речовини бацитрацину цинку – використання нового, автоматизованого обладнання та нових штамів продуценту, що дозволять оптимізувати стандартизований процес отримання діючої речовини.

В процесі виконання стартап-проекту було розглянуто на проаналізовано основні зовнішні та внутрішні ризики в процесі впровадження стартапу, здійснено порівняння продукту з ринковими аналогами, проведено аналіз потенційних споживачів стартап-продукту.

На підставі цін на продукти-аналоги було здійснено обґрунтування ціни на продукт та розраховано фінансовий план проекту. Провівши розрахунки, було встановлено, що обрана ринкова ціна на продукт покриває усі витрати на виробництво, крім того, дозволяє отримати досить високий прибуток.

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

*МД.162.БМ-4 127.00.00 ПЗ*

Арк.

104



Розроблено карту бізнес-процесів реалізації проекту, проаналізовано ризики стартап-проекту та визначено основні методи управління ними.

Отже, розраховані техніко-економічні показників проекту підтверджують, що впровадження інноваційної ідеї у виробництво буде вигідним та дозволить отримати прибуток.

					МД.162.БМ-4 127.00.00 ПЗ	Арк.
						105
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата		

## ВИСНОВКИ

1. Обрано два шляхи отримання бацитрацину цинку, а саме: процес культивування з використанням штаму *B. licheniformis* DW2-KENPND з виходом бацитрацину 957,53 U / мл або ж *B.licheniformis* DW2 з додаванням SAM - 832,45 U / мл.
2. Пропонований штам *B. licheniformis* DW2-KENPND має підвищений вихід бацитрацину завдяки зміни синтетичних та деградаційних SAM шляхів транспортування, що сприяє більшому нагромадженню SAM у самій клітині.
3. Базуючись на планах продажів подібних за функціоналом мазей та проаналізувавши ринок обрано обсяги виробництва – 84 тис. уп/рік
4. Описано та обґрунтовано вибір технологічного процесу виготовлення мазі з діючою речовиною бацитрацину, з його попереднім отриманням шляхом культивування.
5. Розроблено технологічну та апаратурні схеми виробництва.
6. Виконано економічні розрахунки розробленої технології та розроблено стартап-проект: собівартість одиниці продукції складає 68,8 грн

Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата

*МД.162.БМ-4 127.00.00 ПЗ*

Арк.

106

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Spann CT, Taylor SC, Weinberg JM (July 2004). Topical antimicrobial agents in dermatology. Disease-A-Month. 50 (7): 407 21.
2. БАЦИТРАЦИН ДЛЯ ПТИЦ [Електронний ресурс] // МЕГАМИКС. – 2020. – Режим доступу до ресурсу:  
<https://www.megamix.ru/products/aviculture/kormovye-antibiotiki-vetpreparaty/batsitratsin/>.
3. Cai, D., Zhu, J., Zhu, S., Lu, Y., Zhang, B., Lu, K., et al. (2019b). Metabolic engineering of main transcription factors in carbon, nitrogen, and phosphorus metabolisms for enhanced production of bacitracin in *Bacillus licheniformis*. ACS Synth. Biol. 8, 866–875. doi: 10.1021/acssynbio.9b00005
4. Bacitracin [Електронний ресурс] // DRUGBANK. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00626>
5. Tay WM, Epperson JD, da Silva GF, Ming LJ: <sup>1</sup>H NMR, mechanism, and mononuclear oxidative activity of the antibiotic metallopeptide bacitracin: the role of D-Glu-4, interaction with pyrophosphate moiety, DNA binding and cleavage, and bioactivity. J Am Chem Soc. 2010 Apr 28;132(16):5652-61. doi: 10.1021/ja910504t. (PubMed ID 20359222)]
6. "Bacitracin Susceptibility and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Data" TOKU-E.
7. Antimicrobials [Електронний ресурс] // Knowledge Base The Antimicrobial Index– Режим доступу до ресурсу: <http://antibiotics.toku-e.com/>
8. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. — Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — С. 224. — 240 с.
9. Wang, Q., Zheng, H., Wan, X., Huang, H., Li, J., Nomura, C. T., et al. (2017). Optimization of inexpensive agricultural by-products as raw materials for bacitracin production in *Bacillus licheniformis* DW2. Appl. Biochem. Biotechnol. 183, 1146–1157. doi: 10.1007/s12010-017-2489-1
10. Буценко Л.М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. / Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог— К.: НУХТ, 2010. — 323 с.

Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата

*МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ*

Арк.

107

11. Мосичев М. С. Легкая и пищевая промышленность / М. С. Мосичев, А. А. Складнев, В. Б. Котов. – Москва, 1982.
12. Arifa Tahir. BIOSYNTHESIS OF Zn BACITRACIN BY *Bacillus licheniformis* UNDER SUBMERGED FERMENTATION USING WHEAT BRAN / Arifa Tahir, Hafiza Hifsa Roohi, Tahira Aziz Mughal. // J App Pharm. – 2012. – №1. – С. 498–510.
13. Cai D, Zhang B, Zhu J, Xu H, Liu P, Wang Z, Li J, Yang Z, Ma X and Chen S (2020) Enhanced Bacitracin Production by Systematically Engineering S-Adenosylmethionine Supply Modules in *Bacillus licheniformis*. Front. Bioeng. Biotechnol. 8:305. doi: 10.3389/fbioe.2020.00305
14. Zhu, S., Cai, D., Liu, Z., Zhang, B., Li, J., Chen, S., et al. (2019). Enhancement of bacitracin production by NADPH generation via overexpressing glucose-6-phosphate dehydrogenase *Zwf* in *Bacillus licheniformis*. Appl. Biochem. Biotechnol. 187, 1502–1514. doi: 10.1007/s12010-018-2894-0
15. Турянская Г.М. Технологія лікарських форм промислового виробництва. Стерильні та асептично приготовлювані лікарські форми. Навч.-метод. посібник / Г.М. Турянская, Л.В. Грищук. – Одеса, 2007. – 77с.
16. Laura Wood. Global Antibiotics Market 2020-2030 with Covid-19 Impact Analysis [Електронний ресурс] / Laura Wood // Research and Markets. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/09/10/2091882/0/en/Global-Antibiotics-Market-2020-2030-with-Covid-19-Impact-Analysis.html>.
17. Косвенные показатели потребления антибиотиков: обеспечение надзора для борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам [Електронний ресурс] / Wenjing Tao, Verica Ivanovska, Birgitta Schweicker, Arno Muller. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/1/18-227348/ru/>.
18. "Державний реєстр лікарських засобів України" Інформаційний фонд [Електронний ресурс] // 2020/ - Режим доступу до ресурсу: <http://www.drlz.com.ua/>

19. Аптека 911 [Електронний ресурс]. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://apteka911.com.ua/>.
20. Про компанію [Електронний ресурс] // Arterium. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.arterium.ua/about>.
21. АТС – класифікатор / Державний формуляр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://preparaty.org/atc>
22. Bacitracin zinc salt [Електронний ресурс] // National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information – Режим доступу до ресурсу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bacitracin-zinc-salt>.
23. Neomycin C sulfate [Електронний ресурс] // National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information – Режим доступу до ресурсу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Neomycin-C-sulfate>.
24. Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Методическое пособие / авт.: Д.А. Новиков – Минск.: БГУ, 2014. – 256 с.
25. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» - Київ, МОЗ України, 2016. – 357 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: [http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP\\_42-4.0\\_2016.pdf](http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf)
26. Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. : в 2 ч. Ч. 2 / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. – Вінниця: Нова Книга, 2014. – 664 с.
27. Конспект лекцій з дисципліни «Технологія антибіотиків та лікарських препаратів» освітньо-професійної програми першого (бакалаврського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укладач: Головей О.П. – Кам'янське: ДДТУ, 2017. – 121 с.
28. Мостовой Ю.М. Применение антибиотиков в Украине: закономерности и тенденции / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Антибіотикотерапія. – 2011. - №20(273). – С. 19-20.

Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата

*МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ*

Арк.

109

29. Брюханов В. М. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков, - Барнаул : изд-во Спектр, 2014
30. Optimization of enhanced microbial production of zinc bacitracin by submerged fermentation technology. // J Basic Microbiol.. – 2020. – С. 1–15.
31. Черковская Л.Г. Стандартизация лекарственных средств. Учеб.-метод. Пособие / Л.Г. Черковская, Н.А. Авраменко, Г.И. Ткаченко, О.В. Кривошей. – М: Запорожье, 2016. – 126 с.-
32. М.О. Ляпунов, О.С. Соловйов, В.В. Стеців, В.П. Георгієвський, О.П. Безугла. Стандартизація фармацевтичної продукції - основа розвитку фармацевтичного сектору України. 29 січня, 2012 р. [Електронний ресурс]. URL: [https://farmrada.blogspot.com/2012/01/blog-post\\_29.html](https://farmrada.blogspot.com/2012/01/blog-post_29.html)
33. Охрана труда в фармацевтической отрасли : учеб. пособие для преподавателей и студентов V курса фармац. факультетов специальностей «Фармация» и «ТПКС» / сост. : А. И. Панасенко, В. П. Буряк, А. А. Кремзер [и др]. – Запорожье : [ЗГМУ], 2015. – 102 с.
34. Наказ Державного комітету України з нагляду за будівництвом охорони труда № 30 від 4.04.1994 р «Про затвердження типового положення про навчання, інструктаж і перевірку знань працівників з питань охорони праці»
35. Наказ МІН України від 15.05.2006 N 275 «Про затвердження Інструкції з санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»
36. ГОСТ 12.1.004-91. ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования
37. ДСН 3.3.6.039-99. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації.
38. НАПБ А.01.001-2004. Правила пожежної безпеки в Україні
39. Закон України «Про охорону навколишнього природного середовища»;
40. Чиркіна М.А. проектування хімічних виробництв: методичні вказівки до вивчення дисципліни та контрольні завдання / Укладачі: М. А. Чиркіна. – Х: НУЦЗУ, 2015. – 32 с.

Змн	Арк	№ докум	Підпис	Дата

*МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ*

Арк.

110

41. Азембаев А.А. Инженерно-технические характеристики чистой комнаты согласно требованиям стандарта GMP / А.А. Азембаев, Р.А. Утеев, Г.К. Адибаева, А.С. Калыкова // Фармацевтические науки. – 2012. – 201-206 с.
42. Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии / В.В. Бирюков. – М.: Колос, 2004. – 296 с.

# ДОДАТОК А

Додаток А

## Специфікація обладнання

Позиція	Позначка	Найменування	Кількість	Ма-са	Примітка
1	2	3	4	5	6
Д-1, Д-2, Д-4, Д-5, Д-30, Д-31, Д-34,Д-44	МДШ-600	Дозатори об'ємно-вагові для дозування компонентів. Виробник: фірма «Промвіт», потужність до 1,8 кВт, напруга 220 В	6		Збірний
Р-3, Р-6	Тип СЕ SJVS-320 А	Реактори для змішування циліндричні. Об'єм 1000 л, коефіцієнт заповнення 0,7. Обладнаний якірною мішалкою. Швидкість обертання мішалки 70 об/хв.. Наруга 220 В. Потужність 6 кВт	2		сталь н/ж 316L AISI; сталь н/ж 304 AISI
Зб-7,		Забірник повітря – металева труба. Висота 35 м. Діаметр труби 300 мм	1		За власним кресленням
Ф-8, Ф-14	ФЯР тип Рекка	Фільтр попереднього очищення повітря запиленістю до 5мг/м <sup>3</sup> . Неперервної дії коміркового типу заповнений 12 металічними гофрованими сітками, що змащені маслом. Пилоємність фільт-ру 200г/м <sup>2</sup> . Ефективність очистки 75%. Питома продуктивність 3000 м <sup>3</sup> / м <sup>2</sup> год. Гідравлічний опір – 40 Па. Цикл роботи до регенерації – 70 год	2		Збірний



## Продовження додатку А

1	2	3	4	5	6
В-9, В-13	ВВД №5	Вентилятор високого тиску. Потужність 5,5 кВт, Тиск мах 0,3 МПа, швидкість оборотів двигуна 3000 об/хв.. Напруга 380 В. Маса 99 кг	2	99 кг	АИР 100 L2
К-10	ПВК 273.2.5 М8/2а	Конденсатор для стабілізації термодинамічних показників повітря. Габаритні розміри, мм: діаметр – 800, висота – 1400. Виробник: з-д „Хіммаш”, м Павлоград	1		Збірний
Ф-11		Фільтр для очистки повітря від часток, діаметр яких більше 1,5 мкм. Ступінь очистки 98%	1		Збірний
Ф-12	Н-13	Фільтр високоефективної очистки повітря НЕРА, типу Н-13 зі ступенем очистки 99,95%	1		Збірний
Т-15		Теплообмінник для стабілізації термодинамічних показників повітря	1		н/ст. AISI 304/316 аналог н/ст. 12Х18Н9/ 20Х25Н20С2
РС-16		Ресивер повітря для створення запасу стисненого повітря	1		
Ф-17		Фільтр для очистки повітря від часток, діаметр яких більше 1,5 мкм. Ступінь очистки 98%	1		
Ф-18	НЕРА	Ефективність фільтру 99,97% , встановлено у фільтр Канал-ФПК типу F5 (тонка очистка повітря). Фільтр дозволяє проводити очищення від часток діаметром до 0,3 мікрон	1		

## Продовження додатку А

1	2	3	4	5	6
Н-19, Н-24	JCRM / SM	Насос центробіжний для подачі вихідної води на систему очистки. Потужність електроприводу – 1 кВт. Продуктивність 6 м³/год	2		
Ф-20	AN 2471	Механічний фільтр очистки води насипного типу. Очищує від часток, розміром більше 25 мкм. Об'єм фільтру 450 л. Номінальна/максимальна продуктивність, м³/год – 6,5-7,2. , габаритні розміри 2180/610	1		Блок управління 2850
Ф-21	Para- Flo Macrolite 2000	Знезалізувач для прискорення процесу окиснення заліза та марганцю у воді на каталізаторі «GREENSAND». Об'єм фільтру 450 л. Номінальна/максимальна продуктивність, м³/год – 3,9-4,5. Габаритні розміри 2180 / 610	1		BR 2471
Ф-22	Para- Flo Carbone 2000	Вугільний фільтр адсорбцій-ного типу дії. Призначений для дехлорування водо провідної води та видалення органічних речовин. Зворотня промивка проходить автоматично. Об'єм фільтру 450 л. Номінальна / макси-мальна продуктивність, м³/год – 3,9-4,3. Габаритні розміри 2180 / 610	1		АС 2471

1	2	3	4	5	6
Ф-23	ER / Kinetico 100	Пом'якшувач для води, призначений для видалення іонів кальцію та магнію. Регенерація іонобмінної смоли відбувається за допомогою розчину хлористого натрію. Об'єм фільтру 450 л. Номінальна / максимальна продуктивність, м <sup>3</sup> /год –2,1-2,5. Габаритні розміри 2180 / 610	1		
ЗУ-25	TL-7200	Зворотно-осмотична установка. До її складу входить набір зворотно осмотичних мембран Hydronautics, насос високого тиску, запірні і регулювальні арматури, система автоматичної промивки мембран. Система дозволяє видалити із вихідної води 99,7% солей. Продуктивність 1,1 м <sup>3</sup> /год (по очищеній воді). Габарити, см: 163×66×122	1		
БУ-26	Adv – 5	Бактерицидна установка. Представляє собою корпус зі штуцерами підводу та відводу води. Містить всередині ультрафіолетову лампу. Потужність лампи 40 Вт. Продуктивність 1,2 м <sup>3</sup> /год	1		
ЗБ-27		Збірник для зберігання води очищеної. Вертикальний. Місткість 1,5 м <sup>3</sup>	1		Поліпропілен
Н-28	JSR m/s	Насос центробіжний для подачі води очищеної на Потужність електроприводу – 0,7 кВт. Продуктивність 4 м <sup>3</sup> /год	1		

## Продовження додатку А

1	2	3	4	5	6
P-29		Реактор для приготування поживного середовища для виробничого культивування. Вертикальний апарат з рубашкою, еліптичною кришкою та днищем. Місткість 30 л. Виготовлений із нержавіючої сталі. Обладнаний турбінною мішалкою.	1		AISI 316L AISI 304
K-32		Колби для активації музейної культури	1		
K-33		Колби (качалочні) для приготування посівного матеріалу			
P-35		Ферментер-змішувач для виробничого культивування. Вертикальний апарат з рубашкою, еліптичною кришкою та днищем. Місткістю 30л. З барботером	1		AISI 316L AISI 304
Ф-37		Фільтр барабанного типу для відділення біомаси від культуральної рідини	1		
ЕП-38		Протитічний рідинний екстрактор.	1		н/ст. AISI 304/316 аналог н/ст. 12X18H9/ 20X25H20C2
P-39		Реактор для змішування, циліндричний. Об'єм 30 л, коефіцієнт заповнення 0,6. Обладнаний лопатевою мішалкою. Оснащений рубашкою для підтримки температури. Швидкість обертання мішалки 150 об/хв.. Наруга 220 В. Потужність 6 кВт	1		сталь н/ж 316L AISI; сталь н/ж 304 AISI

## Продовження додатку А

1	2	3	4	5	6
Ф-41		Друк фільтр для відділення осаду від нативного розчину	1		
СП-42		Сушильна шафа призначена для сушіння бацитрацину-цинку	1		
ЗГ-43		Вакуумний змішувач гомогенізатор MASEF PH150B	1		
ФП-45		Машина дл наповнення туб марки «Colibri 601»	1		
СТ-46		Стіл для пакування продукції вручну	1		AISI 316L AISI 304

Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата

МД.162.БМ-4 127.00.000 ПЗ

Арк.

117